

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE

LES MIGRATIONS AQUEUSES

DANS

L'ORGANISME HUMAIN

(CIRCULATION - FIXATION - LIBERATION)

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue
EN VUE D'OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE
le 28 novembre 1950

PAR

ANDRÉ LÉVY

INTERNE DES HÔPITAUX DE MONTPELLIER

né le 20 janvier 1923
à Mulhouse (Haut-Rhin)

Jury de Thèse

MM. G. GIRAUD, *doyen, président.*

J. CADERAS DE KERLEAU, *professeur*

J.-M. BERT, *professeur.*

P. CAZAL, *agrégé.*

Assesseurs

IMPRIMERIE COULET-COMBES
2, place St-Côme - MONTPELLIER

1951

LES MIGRATIONS AQUEUSES

DANS

L'ORGANISME HUMAIN

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE

LES MIGRATIONS AQUEUSES

DANS

L'ORGANISME HUMAIN

(CIRCULATION - FIXATION - LIBERATION)

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue
EN VUE D'OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE
le 28 novembre 1950

PAR

ANDRÉ LÉVY

INTERNE DES HÔPITAUX DE MONTPELLIER

né le 20 janvier 1923
à Mulhouse (Haut-Rhin)

Jury de Thèse	{	MM. G. GIRAUD, <i>doyen, président.</i>	}	Assesseurs
		J. CADERAS DE KERLEAU, <i>professeur</i>		
		J.-M. BERT, <i>professeur.</i>		
		P. CAZAL, <i>agrégé.</i>		

IMPRIMERIE COULET-COMBES
2, place St-Côme - MONTPELLIER

1951

PERSONNEL DE LA FACULTE

Professeurs honoraires

MM. BERTIN-SANS, GALAVIELLE, VIRES, VILLARD,
GRYNFELT, RICHE, L. RIMBAUD, BOUDET.

Professeurs

Chaires :

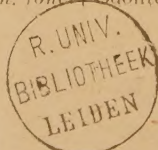
Anatomie	J. DELMAS.
Histologie	TURCHINI, <i>assesseur.</i>
Physiologie	HEDON.
Chimie biologique médicale et toxicologie	CRISTOL.
Physique médicale	PECH.
Anatomie pathologique et médecine expérimentale	BAUMEL.
Microbiologie	CARRERE.
Histoire naturelle médicale et parasitologie	HARANT.
Pathologie et thérapeutique générales	PAGES.
Thérapeutique et clinique de maladies infectieuses ..	JANBON.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	BERT.
Hygiène	CARRIEU.
Médecine légale et médecine sociale	VIDAL.
Technique opératoire et chirurgie expérimentale ..	LAPEYRIE.
Pathologie et clinique propédeutique chirurgie. ...	MOURGUE-MOLINES.
Pathologie et clinique propédeutique médicales	PUECH.
Clinique médicale	GIRAUD, <i>doyen.</i>
—	BOULET.
Clinique chirurgicale	AIMES.
—	LAPEYRE.
Clinique obstétricale	CADERAS de KERLEAU.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	EUZIERE, <i>doyen hon.</i>
Clinique des maladies des enf. et hyg. du 1 ^{er} âge ..	CHAPTAL.
Clinique de dermato-syphiligraphie	MARGAROT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ETIENNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	TRUC.
Clinique gynécologique	ROUX.
Clinique ophtalmologique	DEJEAN.
Clinique d'oto-rhino-laryng. et chir. maxillo-faciale	TERRACOL.
Electro - radiologie	LAMARQUE.
Chargés de cours (professeurs sans chaire) :	
Anatomie	HAUX.
Histologie	GRANEL.
Propédeutique médicale	P. RIMBAUD.

Chargés d'enseignements complémentaires

MM.	MM.
Chimie BENEZECH, <i>agrégé.</i>	Neuro - chirurgie.GROS, <i>agrégé.</i>
Physiologie LOUBATIERES, <i>agr.^o</i>	Clin. de la tuberc.VIDAL, <i>professeur.</i>
Anatomie pathol...CAZAL, <i>agrégé.</i>	Clin. gast.-ent. .BAUMEL, <i>prof.</i>
Pharmacologie . . .HARANT, <i>professeur.</i>	Pathologie chir. JOYEUX, <i>agrégé.</i>
Pharmacol. et thér.SERRE, <i>agrégé.</i>	— — NEGRE, <i>agrégé.</i>
Médecine expérim.PASSOUANT, <i>ag.</i>	Chirurgie expérim.COURTY, <i>ch. f. agr.</i>
Patholog. médicaleBOUCOMONT, <i>agr.</i>	Obstétrique COLL DE CARRERA,
— — SERRE, <i>agrégé.</i>	<i>agrégé libre.</i>
Path. neurologiqueLAFON, <i>agrégé.</i>	Stomatologie HOUPERT, <i>d. en méé.</i>
— respiratoireBALMES, <i>agrégé.</i>	

Agrégés en exercice

MM.		MM.	
Physiologie	LOUBATIERES.	Neuro - psychiatrie	LAFON.
Chimie	BENEZECH, <i>ch. fonce.</i>	Chirurgie	JOYEUX.
Médecine	BOUCOMONT.	—	NEGRE.
—	SERRE.	—	COURTY, <i>ch. fonce.</i>
—	BALMES.	Neuro-chirurgie . . .	GROS.
—	CAZAL.	Odonto - Stomat.	HOUPERT.
—	PASSOUANT <i>ch. fonce.</i>		



AUX MIENS

La rédaction de ces pages nous a demandé de nombreuses heures de travail et de réflexion. C'est un agréable devoir que d'exprimer ici notre reconnaissance à tous ceux qui nous ont permis de mener à bien cette tâche.

Il serait vain d'essayer de traduire par des mots les sentiments de gratitude que nous portons à notre maître, M. le Doyen GIRAUD, dont l'autorité affectueuse et l'enseignement lumineux sont le plus sûr garant de nos connaissances. MM. les Professeurs BERT, CADERAS de KERLEAU et CAZAL nous ont toujours prodigué un enseignement éclairé et de sages conseils. Qu'il nous soit permis de leur exprimer ici un hommage reconnaissant.

Nous voudrions également assurer de notre gratitude les maîtres dont nous avons eu le grand honneur d'être l'interne ou l'externe : MM. les Professeur JEANBRAU, à la mémoire duquel nous rendons hommage, EUZIERE, PAGÈS, ROUX, BOULET, JANBON, CHAPTAL, TRUC, P. RIMBAUD, SERRE, LAFON et PASSOUANT. Nous remercions également M. le Professeur BAUMEL de nous avoir admis dans son laboratoire.

Au cours des longues soirées de conférences d'Internat ou d'Externat nous avons pu apprécier l'enseignement sûr et la bienveillante sollicitude de ceux à qui nous devons l'essentiel de notre formation médicale ; nous ne saurions exprimer suffisamment notre reconnaissance à MM. les professeurs CAZAL, NEGRE, GROS, aux Docteurs CHEYNEL, CAMPO et GUERRIER.

Nous remercions M. le Professeur AIMES de nous avoir autorisé à poursuivre certaines de nos recherches parmi les malades de son service hospitalier.

M. le Docteur Jean BALMÈS, en nous faisant bénéficier de ses vastes connaissances, nous a témoigné une amitié dont nous ne lui serons jamais assez reconnaissant.

Notre ami le Docteur LATOUR a toujours fait preuve à notre égard d'une amitié dont nous le remercions vivement.

C'est enfin dans une commune pensée que nous rendons hommage à la chaude camaraderie de nos amis de l'Internat. Les quatre années passées parmi eux ne s'effaceront jamais de notre mémoire.

INTRODUCTION

Depuis quelques années d'importants travaux ont été consacrés à l'étude des migrations de l'eau dans l'organisme. De longues et minutieuses recherches ont chacune confirmé davantage la géniale conception de Claude Bernard sur l'équilibre du milieu intérieur.

Les transferts liquidiens dans l'organisme représentent une condition indispensable à la « fixité du milieu intérieur, condition de la vie libre, indépendante ».

L'introduction de méthodes physico-chimiques en physiologie a permis d'affirmer la réalité de tels déplacements hydriques et de saisir in vivo chacun des temps successifs du métabolisme aqueux. Les troubles dont celui-ci est l'objet à l'état pathologique apparaissent d'une importance majeure dans le déterminisme de nombreux accidents cliniques.

Il semble toutefois que les méthodes d'estimation volumétrique largement utilisées depuis les travaux de Crandall et Anderson ont quelque peu laissé dans l'ombre un des aspects du problème des migrations aqueuses. Il n'est habituellement pas tenu compte de l'eau étroitement attachée aux molécules des cytoplasmes cellulaires. Cette eau fixée, inaccessible à la diffusion des colorants ou des électrolytes, exclue de tout échange rapide paraît, en clinique humaine, l'objet de perturbations que les recherches physiopathologiques ne peuvent négliger.

La méconnaissance de ces faits tient à l'absence de procédé pratique de détermination de cette fraction d'« eau liée ». La méthode mise au point par Cristol et Benezech permet, sous certaines réserves, la mesure de l'eau libre et

et de l'eau liée des globules rouges sanguins. Le but de ce travail a été une application large de cette technique à l'étude de divers états morbides. Bien que rien n'autorise à identifier le comportement des hématies à celui des autres cellules, on obtient ainsi semble-t-il une indication d'ensemble sur les variations pathologiques de l'eau fixée.

Dans ces pages, nous nous proposons d'analyser les résultats obtenus en les comparant aux données généralement utilisées. Nous serons ainsi amenés à distinguer deux grands types de migrations hydriques dans l'organisme: les unes, dépendant de processus osmotiques, n'intéressent que le secteur de l'eau libre et mobile; les autres ont lieu entre eau mobile et eau fixée et dépendent de processus métaboliques plus complexes.

Cette étude comportera trois parties: après un bref rappel physiologique seront analysées les perturbations aqueuses observées en maintes circonstances cliniques. Nous tenterons enfin de les grouper en une synthèse physiopathologique.

LIVRE I

ETUDE
PHYSIOLOGIQUE

La complexité des mouvements aqueux s'affirme chaque jour davantage à l'état physiologique comme en maintes circonstances pathologiques.

C'est devenu un lieu commun que de rappeler l'importance de l'eau dans l'économie des êtres vivants, « les organismes vivent dans l'eau et même dans l'eau courante », avait écrit HÖPPESEYLER. En fait, la part de l'eau dans la constitution de la matière vivante est prépondérante. Elle est d'autant plus grande qu'il s'agit d'un être plus jeune : en effet chez le fœtus l'eau représente 95 % du poids du corps, ce chiffre tombe à 70 % dans l'organisme adulte. PETERS admet que chez un sujet de 70 kgs la masse liquidienne correspond à 50 kgs. Avant lui ARMAND-GAUTHIER, BISCHOFF avaient donné des chiffres légèrement inférieurs. Des divers tissus ou organes ce sont les muscles qui contiennent la plus forte proportion d'eau (75 %), la moitié de l'eau de l'organisme est contenue dans la musculature. Au contraire le système osseux en contient peu (27 %) et le tissu adipeux 20 % seulement.

D'une façon générale, sans tenir compte des conditions anatomiques qui lui sont imposées, on peut schématiser la répartition de l'eau des êtres vivants en deux grands secteurs :

Le premier correspond à l'eau essentiellement mobile de l'organisme, dont les variations et les transferts sont soumis aux actions osmotiques. Ce secteur est le siège de perpétuels remaniements nécessités par le maintien d'un constant équilibre humoral. Il englobe la masse de l'eau circulante du plasma sanguin, l'eau des espaces lacunaires et la fraction libre de l'eau cellulaire,

Le second secteur contient une eau fixée qui ne peut intervenir immédiatement dans les échanges aqueux rapides suivant les lois osmotiques communes. C'est l'eau liée des cellules, étroitement attachée aux molécules protéiques ou lipidiques sans entrer dans leur composition intrafondamentale. Elle dépend d'interventions métaboliques, hormonales et toxiques dont l'importance fut longtemps méconnue.

Dans les lignes qui vont suivre, il sera tout d'abord fait un rappel de la répartition topographique de l'eau, l'organisme adulte étant pris pour type. Cet exposé servira d'introduction à l'étude des apports communs aux deux types d'eau et des cycles particuliers à chacun d'entre eux dans l'organisme.

§ I. — REPARTITION GÉNÉRALE DE L'EAU

De très nombreux travaux ont été consacrés à ce sujet: les recherches de deux grands précurseurs furent à la base d'une appréciation correcte de la répartition de l'eau dans l'organisme. CLAUDE-BERNARD, en fin du XIX^e siècle, énonce sa géniale conception du « milieu intérieur ». Ch. ACHARD, en 1921, individualise le « système lacunaire ». Depuis lors ce problème a été l'objet d'un nombre considérable de travaux; parmi eux il faut citer ceux de GAMBLE, PETERS, ROWNTREE, DARROW et YANNET, LAVIETES, EICHELBERG et HASTINGS. La diffusion et l'application de ces méthodes et conceptions nouvelles en Europe est due à R. CACHERA et ses collaborateurs en France, à R. S. MACH et son école en Suisse.

Il convient de retenir l'existence de trois compartiments liquidiens dont deux sont extracellulaires, le troisième étant représenté par les cellules elles-mêmes.

1° LE COMPARTIMENT CIRCULATOIRE

La masse liquidienne circulant dans le système vasculaire est immédiatement accessible; elle est cependant loin d'être la plus importante. Les procédés d'estimation fondés, comme nous le verrons, sur le degré de dilution de colorants à grosses micelles introduits dans le torrent circulatoire, estiment le volume plasmatique à environ 5 % du poids du corps, soit 3 litres 500.

Cette masse liquide intervient dans la régulation de la pression artérielle, sa constance est assurée par le jeu des forces osmotiques. A cet égard il faut remarquer que celui-ci dépend, non des électrolyses très diffusibles, mais des

protides grâce à leur pression osmotique. La mise en jeu de ces processus nécessite l'intégrité des parois vasculaires.

L'eau plasmatique assure le transport à longue distance des matériaux nutritifs; elle est également indispensable aux échanges pressés, d'oxygène en particulier.

Le compartiment liquidien vasculaire est seul à être en contact direct avec le milieu extérieur sur toute l'étendue du tube digestif et dans les divers émonctoires (reins, poumons; surfac cutanée).

2° LES ESPACES LACUNAIRES

Les éléments cellulaires sont baignés par une masse d'eau importante répartie dans les mailles du tissu interstitiel. Cette surface liquidienne sert d'intermédiaire à tous les échanges cellulaires, à l'exception toutefois des transferts globulo-plasmatiques. Elle représente l'élément ajustable des liquides de l'organisme, et, à ce titre est l'objet de grandes variations pathologiques. Ce liquide interstitiel n'est pas absolument immobile; un faible courant l'entraîne vers le réseau des canaux lymphatiques et de là vers la circulation sanguine.

L'étendue liquidienne de ce second compartiment s'apprécie à partir du volume global des liquides extracellulaires. Selon les données de PETERS, on évalue à environ 20 % du poids du corps l'eau extracellulaire totale; ce qui représente pour un individu de 70 kgs un volume de 14 litres. Par soustraction des 3 litres d'eau du sang circulant, on obtient un volume de 11 litres pour le liquide interstitiel seul où l'eau se trouve dans la proportion de 98 % environ.

Les taux de liquide extracellulaire indiqués par divers auteurs sont tous compris entre 20 et 28 % du poids corporel: 22 % (CACHERA), 24 à 29 % (WINKLER et ELKINGTON). Grâce à une méthode jumelée appréciant simultanément les liquides plasmatiques et interstitiels, CACHERA et BARBIER estiment ces derniers à 17 % du poids corporel.

3° LE COMPARTIMENT INTRACELLULAIRE

C'est le secteur volumétrique le plus important puisqu'il représente 45 % du poids corporel. L'eau se trouve dans le protoplasme des cellules sous des formes variées: une partie n'intervient en aucune façon dans les migrations aqueuses, c'est l'eau de constitution chimiquement intégrée dans les molécules constitutives de la matière vivante.

Deux autres états de l'eau cellulaire nous retiendront davantage parce que participant directement aux transferts hydriques:

— *l'eau libre* sert de solvant aux électrolytes: ceux-ci, potassium et phosphates, s'opposent au sodium et au chlore des liquides extracellulaires. Le jeu de processus osmotiques règle la teneur en eau libre des cellules: les composés inorganiques, combinés avec les protides ne sont pas osmotiquement actifs et leur taux peut varier sans que se produisent de mouvements aqueux. Comme la paroi cellulaire est perméable à l'eau et imperméable, à l'état normal du moins, pour Cl et Na, c'est en définitive le taux des électrolytes interstitiels qui règle la teneur en eau libre des cellules.

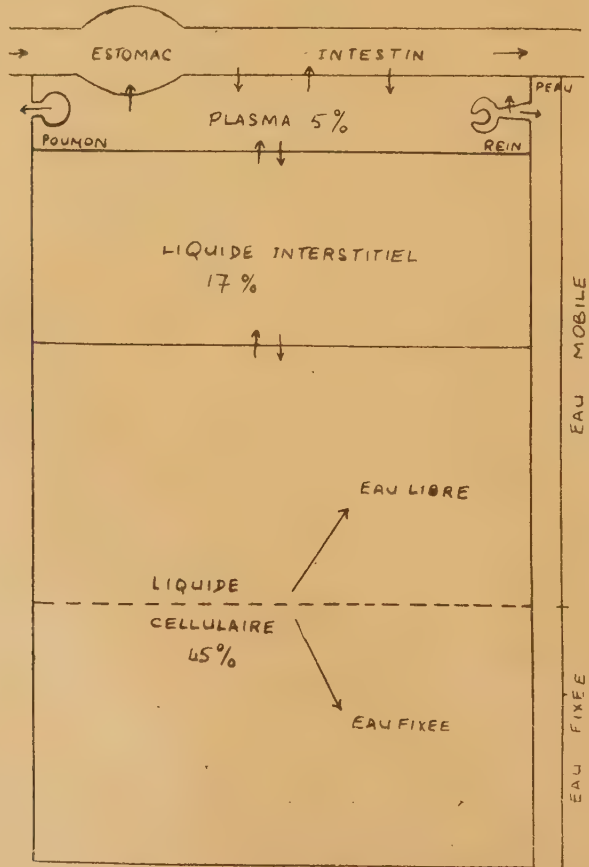
— *l'eau, « liée »* (NICLOUX) est un état tout à fait particulier de l'eau cellulaire, exclu des échanges osmotiques. Elle résiste à la congélation, ne possède pas de tension de vapeur, n'est pas accessible à l'alcool en son sein. Il s'agit d'une eau étroitement attachée aux molécules constitutives du cytoplasme.

Les travaux récents sur la molécule protéique, en particulier ceux de Miss D. WRINCH d'Oxford ont montré que cette molécule est formée de groupements ionisables qui attirent les molécules d'eau tout comme ils contractent d'autres liaisons (glucoprotéine, cénapses lipidoprotidiques de MACHEBŒUF).

Ce type d'eau initialement mis en évidence par NICLOUX chez les animaux aquatiques où elle représente 12 % de l'eau totale, existe en fait dans toute la série animale et chez l'homme. Cette fixation d'eau par le protoplasme cellulaire, variable du fait de la labilité de la molécule pro-

téique. joue certainement un rôle de première importance dans l'équilibre aqueux. Elle paraît pourtant négligée dans les travaux consacrés aux migrations aqueuses.

Au total, du point de vue physio-pathologique et indépendamment de toute répartition topographique, il convient de considérer deux états de l'eau dans l'organisme: une eau libre et sans cesse mouvante, l'eau mobile, constamment soumise aux échanges osmotiques: elle correspond à l'eau des liquides extra-cellulaires et à la fraction d'eau libre des cellules. Le second état est représenté par l'eau fixée du compartiment cellulaire, exclue des échanges osmotiques mais qui peut être libérée selon des mécanismes encore mal connus.



Répartition générale de l'eau dans l'organisme (d'après GAMBLE).

§ II. — *APPORTS D'EAU*

L'organisme humain dispose essentiellement de trois sources d'eau.

a) LES BOISSONS INGÉREES représentent la part la plus évidente et la plus importante; celle-ci se chiffre selon GAMBLE à 1.400 centimètres cubes par jour, soit la moitié de l'eau quotidiennement nécessaire à l'économie.

L'eau des boissons constitue le seul apport réglable, que conditionne la sensation de soif.

L'étude du mécanisme de la soif a suscité récemment de nombreuses controverses depuis les recherches de CANNON et celle d'A. MAYER. Il convient tout d'abord de remarquer qu'à l'état normal, l'acte de boire peut ne se régler sur le besoin qu'après un certain temps ainsi qu'en atteste la perte de poids des individus arrivant dans un pays chaud. La prise d'eau paraît réglée par les déviations de la balance hydrique avec chute de l'hydrémie (ROBINSON et ADOLPH). C'est celle-ci qui conditionne la sécheresse de la muqueuse bucco-pharyngée dont la production déclanche la sensation de soif (CANNON). Il est probable que la région hypothalamique n'est pas étrangère à la création de ce besoin: à l'occasion d'interventions neuro-chirurgicales celui-ci a pu être provoqué de façon presque expérimentale par l'irritation de cette région (KOURILSKY). Les rôles respectifs des excitations d'origine pharyngée et de l'hypothalamus dans le mécanisme de la soif demeurent encore inconnus.

L'absorption liquidienne est arrêtée par un mécanisme réflexe lié à la distension gastrique, avant que l'hydratation de l'organisme ait eu le temps d'être modifiée.

b) LES ALIMENTS SOLIDES sont également riches en eau. Certains légumes verts (chou), les fruits en contiennent dans une proportion de 90 % ; la viande et le pain bien que de grande valeur nutritive ont une teneur aqueuse de 50 % environ. Il existe ainsi toute une gamme dans la richesse hydrique des aliments allant jusqu'au sucre qui ne contient pas d'eau.

Voici d'après LABBE et VIOLLE la teneur en eau des principaux aliments :

Céréales	10 à 14 %
Racines	75 à 90 %
Fruits	85 %
Viande	55 à 75 %
Lait	75 à 90 %
Fromages	35 à 45 %
Pain	30 à 40 %

Au total dans un régime équilibré les aliments solides fournissent chaque jour à l'organisme 1.000 à 1.200 cm³ d'eau.

c) LA COMBUSTION DES MATERIAUX ALIMENTAIRES ou des tissus eux-mêmes en cas de jeûne, apporte elle aussi une petite quantité d'eau à l'organisme.

La combustion d'un gramme de protides ou de glucides donne naissance à 0.5 cm³ d'eau, celle d'un gramme de lipides à 1 cm³ d'eau. C'est dire que dans les conditions d'un régime normal (400 gr. glucides, 100 gr. protides, 100 gr. lipides) la quantité d'eau provenant de cette origine se chiffre à environ 350 cm³ d'eau, quantité nettement insuffisante pour les besoins d'un homme normal.

Les chiffres que nous venons de donner, valables pour un individu normal, vivant en climat tempéré et soumis à une activité moyenne sont en fait très variables suivant que se modifient ces conditions. On cite des ingestions quotidiennes de 11.400 cm³ chez des ouvriers employés dans des

hauts-fourneaux (DILL) et de 13.600 cm³ chez des soldats tenant garnison aux Indes (HUNT).

Chez l'enfant les besoins d'eau sont proportionnellement plus élevés que chez l'adulte. Le graphique suivant emprunté à GAMBLE souligne bien ce fait: un enfant de 7 kgs étant comparé à un adulte de 70 kgs, on note que l'adulte n'excrète que trois fois plus d'eau que l'enfant. C'est dire que l'enfant supportera beaucoup moins bien les restrictions liquidiennes, d'autant qu'il ne peut réduire sans danger sa diurèse au-dessous de 300 cm³. Selon des calculs de GAMBLE, il résulte qu'un enfant, privé d'eau viderait ses liquides extracellulaires en 5 jours, alors que l'adulte le ferait en 10 jours seulement. Il convient de retenir cette différence fondamentale en matière de migrations aqueuses.

§ III. — CYCLE DE L'EAU MOBILE DANS L'ORGANISME

Loin de se cantonner strictement dans ses divers secteurs, l'eau de l'organisme est sans cesse l'objet de migrations dont l'ampleur s'accroît dans les conditions pathologiques.

Malgré sa complexité le mécanisme des échanges aqueux paraît actuellement assez bien précisé en ce qui concerne l'eau mobile de l'organisme, tandis que les variations de l'eau fixée sont à peu près inconnues.

Il convient d'étudier successivement les diverses phases de ce cycle.

1° CYCLE INTESTINAL

La muqueuse intestinale est le lieu de pénétration de l'eau dans le torrent circulatoire. Dans le tube digestif l'absorption est associée à un processus sécrétoire important qui a pour effet inverse de prélever de l'eau sur la masse circulante. Il en résulte un *brassage* liquidien considérable dont le tube digestif est le siège.

Les sécrétions digestives produisent un afflux liquidien important. Selon GAMBLE le volume quotidien de chacune d'entre elles peut être estimé ainsi :

Salive	1.500 cm ³
Sécrétions gastriques	2.500 cm ³
Bile	500 cm ³
Suc pancréatique	700 cm ³
Suc intestinal	3.000 cm ³

Au total 8.200 cm³ sont chaque jour soustraits à la masse sanguine (soit plus de deux fois le volume plasmatique) déversés dans le tube digestif puis restitués au torrent circu-

latoire. L'ampleur de ces phénomènes explique la rapidité avec laquelle se constituent des états de deshydratation sévères en cas de vomissements ou de diarrhée.

L'absorption d'eau a lieu dans l'intestin: elle est pratiquement négligeable dans l'estomac. Le siège d'élection est le segment initial de l'intestin grêle: l'absorption est rapide si l'eau est ingérée seule, plus lente si elle l'est avec les aliments, car les liquides participent à la formation du chyme. Ces faits ont été mis en évidence de façon précise en utilisant un isotope de l'eau, le deutérium.

Il existe un équilibre osmotique entre les sucs digestifs et les liquides de l'organisme (GAMBLE). Au cas où le chyme n'a pas la même pression osmotique, un mouvement immédiat d'eau ou de sel corrige le déséquilibre et permet l'absorption de la majeure partie des liquides.

Si le contenu intestinal est hypotonique du sel pénètre du sang vers le chyme et le taux de NaCl s'abaisse dans le sange. EGGLETON a précisé qu'il s'agit bien de passage de sel au dehors du plasma car les courbes sanguines du sel et des protides se croisent; la dilution plasmatique qui seule pourrait expliquer une baisse de NaCl est d'ailleurs plus tardive.

L'eau restante est absorbée à l'intérieur du colon droit; le taux aqueux résiduel maintenu dans le colon dépend de la quantité de bile présente (dont une partie ne se résorbe pas) et des matières dissoutes non absorbées.

2° TRAVERSEE HEPATIQUE

Au sortir de l'intestin, l'eau pénètre dans le système veineux, porte et atteint la glande hépatique. Indépendamment de ses fonctions métaboliques qui, comme nous le verrons, régissent indirectement certains transferts aqueux, le foie exerce un rôle immédiat sur la masse liquidiennne qui lui parvient par la circulation portale.

D'une part s'effectue une action mécanique de contrôle sur le volume aqueux qui va pénétrer dans la circulation

générale. Le foie est susceptible de stocker l'eau sous une masse importante. Les recherches de VILLARET, JUSTIN-BESANÇON, CACHERA et FAUVERT ont largement contribué à préciser ce rôle; l'étude des réactions vaso-motrices hépatiques leur a permis de démontrer l'existence d'un « véritable système physiologique adapté à un rôle circulatoire spécial »; le jeu des sphincters sus-hépatiques met ainsi l'organisme à l'abri d'une inondation aqueuse devant un apport excessif.

D'autre part, FIESSINGER pense que ce rôle mécanique se double d'un processus tissulaire nécessitant l'intégrité fonctionnelle de la glande. Cette étape tissulaire indispensable aboutirait à l'« autogénéisation » de l'eau, condition nécessaire à l'établissement de la diurèse. L'intoxication phosphorique supprime expérimentalement cette fonction.

5° MOUVEMENTS INTERNES DE L'EAU

Il convient d'étudier les échanges aqueux à deux stades, capillaire et cellulaire. L'eau du corps est en effet constamment « prête à devenir plasmatique, lacunaire ou intracellulaire selon les lois qui gouvernent sa distribution » (CACHERA).

a) ECHANGES CAPILLAIRES

Les migrations aqueuses qui ont lieu entre le sang et les espaces lacunaires sont conditionnées par les propriétés de la paroi vasculaire.

On admet que la paroi capillaire est imperméable aux protéines plasmatiques tandis qu'elle est perméable à l'eau, aux substances organiques à petites molécules non dissociables (urée, acide urique, créatinine, glucose, acides aminés); elle est totalement perméable aussi aux sels minéraux qui étant ionisés sont les vrais responsables du maintien de la pression osmotique des liquides extracellulaires.

Dès lors deux facteurs régissent le sens des migrations aqueuses au travers de la paroi capillaire.

1° *C'est en premier lieu* l'existence de deux forces antagonistes à l'intérieur du système capillaire, une force de résorption due à la pression oncotique des protéines, et une force de filtration représentée par la pression hydrostatique.

Les études de LANDIS ont permis, grâce à l'emploi de micropipettes, d'apprécier les tensions dans les branches artérielles et veineuses des capillaires. Les chiffres que donne l'auteur sont :

Branches artérielles	45 cm. d'eau
Branches veineuses	16 cm. d'eau

L'importance de la pression oncotique des protéines fut mise en évidence par STARLING en 1896. Cet auteur infiltre la patte postérieure d'un chien avec une solution de Na Cl légèrement hypertonique à 10 ‰, la patte symétrique étant laissée indemne. Les deux membres postérieurs sont alors perfusés avec du sang défibriné. Après 20 passages, le sang qui a circulé dans la patte intacte n'est pas modifié, celui qui a irrigué la patte œdématiée s'est dilué par résorption de l'œdème. Ce retour intraveineux de l'eau est dû à la force d'attraction qu'exercent les protéines. Le rôle de cette pression oncotique apparaît crucial dans le maintien des liquides à l'intérieur du système vasculaire.

GOVAERTS estime cette pression à 33 cm. d'eau et note que la tension osmotique développée par le sérum-albumine est trois fois supérieure à celle qu'exercent les globulines.

Dès lors on conçoit que dans la branche artérielle des capillaires les transferts aqueux se font vers les espaces lacunaires et que leur sens est inverse dans la branche veineuse.

Dans l'expression des relations réciproques de ces deux forces, des corrections doivent intervenir liées à la composition électrolytique des liquides extracellulaires.

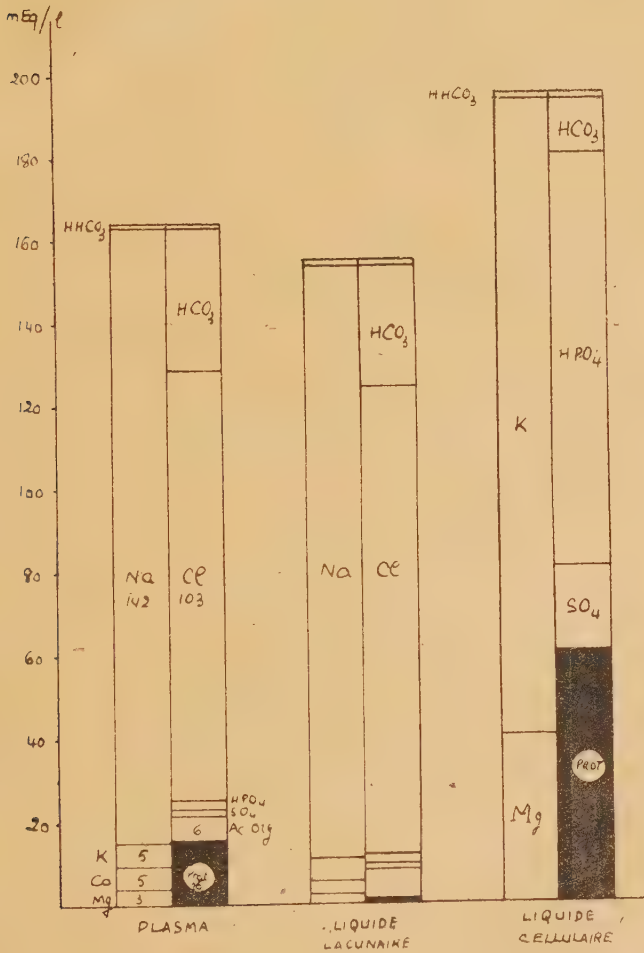
2° *Le second facteur* des transferts aqueux capillaires résulte de la nécessité d'un équilibre électrolytique de ces liquides extracellulaires.

On peut admettre que la plupart des électrolytes sont uniformément répartis entre le plasma et les liquides interstitiels. Toutefois cette notion n'a rien d'absolu. La présence de protéines plasmatiques modifie les conditions d'équilibre: il y a toujours un peu plus de Cl du côté des liquides lacunaires et un peu plus de Na dans le plasma. La différence n'excède cependant pas 5 %. Ces phénomènes compliqués sont régis par les lois de GIBBS-DONNAN.

De toute façon la concentration ionique totale des masses liquidiennes intervient dans le maintien de l'équilibre hydrique; l'extrême diffusibilité des ions explique que leur soit dévolu le maintien de l'isotonie; les mouvements d'électrolytes entraînant toujours des migrations aqueuses, on conçoit l'importance de ces faits dans l'équilibre aqueux de l'organisme. A cet égard le rôle prépondérant du cation Na résulte de ce qu'aucun des cations n'est susceptible de s'ajuster en cas de perturbations ioniques tandis que le changement d'un anion (Cl par ex.) est immédiatement compensé par une variation correspondante de l'anion HCO^3 .

L'importance de ces phénomènes, peu apparente à l'état normal, s'exprime surtout dans des conditions pathologiques. Expérimentalement, d'ailleurs, toute élévation du Na Cl sanguin produit un afflux d'eau vers le sang (ACHARD et LÉPER, BINET et STOICESCO, MACH et SCICLOUNOFF).

Nous rappelons ici, d'après GAMBLE, la composition ionique des différents liquides organiques.



Composition des liquides organiques (d'après GAMBLE).

b) ECHANGES CELLULAIRES

Les transferts hydriques entre les liquides lacunaires et l'eau libre des cellules sont également régis par des processus osmotiques. Les membranes cellulaires séparent deux espaces liquidiens de constitutions ioniques différentes; la paroi des cellules, hormis celle des hématies, est en effet imperméable à la plupart des électrolytes en particulier aux ions Na et Cl; elle se laisse au contraire traverser par l'eau et les substances organiques à petites molécules non ionisées.

Il convient toutefois d'apporter quelques réserves à ces notions classiques. Il résulte en effet d'études récentes à partir du sodium radioactif (Na 24) la réalité d'une pénétration intra-cellulaire de cet ion dans certains tissus: cellules excrétrices, érythrocytes, os. Les travaux des divers auteurs (MANNERY et BALE, BURCH, REASEL et CRONWICH, GELHORN, MERREL et RANKIL) concordent sur ce point.

D'autre part, la composition ionique des cellules sanguines n'est pas exactement superposable à celle des autres éléments cellulaires de l'organisme; nous y reviendrons ultérieurement. Rien n'autorise à affirmer une identité dans leur comportement physiologique.

Quoi qu'il en soit, on peut tenir compte dans les mouvements de l'eau au travers de la paroi cellulaire d'une répartition schématique du sodium dans les liquides extracellulaires et du potassium à l'intérieur des cellules; l'imperméabilité de la membrane expliquant que toute rupture de l'équilibre osmotique ne peut être corrigée que par un transfert hydrique.

A l'intérieur des cellules la pression osmotique est due à la dissolution d'ions divers: les plus importants sont le cation K et l'anion PO_4H ; moins importants sont le cation Mg et les anions SO_4 et HCO_3 .

Il résulte de ces faits et de la répartition invariable des ions de part et d'autre de la membrane cellulaire, que toute

variation de la pression osmotique d'un des deux côtés ne peut être corrigée que par un passage d'eau.

La réalité de ce type d'échanges est confirmée par les expériences de DARROW et YANNET, celles de EICHELBERGER et HASTINGS: ces auteurs, à la suite d'une forte soustraction d'électrolytes à l'animal (par la création d'ascites artificielles) observent une baisse très nette des liquides extracellulaires traduisant le passage d'eau à l'intérieur des cellules, car dans ces conditions aucune perte aqueuse ne s'est produite vers l'extérieur.

A l'état pathologique, l'imperméabilité de la paroi cellulaire aux électrolytes, est moins stricte: R. LOEB et DARROW notent que Na pénètre dans les cellules musculaires pour remplacer K chez les animaux soumis à des injections de desoxycorticostérone.

Enfin, les conditions qui régissent l'équilibre ionique de chaque côté de la membrane cellulaire doivent également tenir compte de la structure du cytoplasme et des variations des liaisons hydroprotidiques.

Tels sont les processus de migrations de l'eau mobile de l'organisme. On peut donc concevoir les mouvements hydriques à la suite d'un apport digestif de la façon suivante: une dilution légère de la masse sanguine se produit (LEQUIME) elle a pour conséquence le passage d'électrolytes vers le sang, entraînant une hypotonie des liquides lacrimaires et une pénétration d'eau dans l'intérieur des cellules qui corrige le déséquilibre osmotique. Ultérieurement l'eau sortie des cellules, aboutit par un mouvement inverse à ses voies d'élimination.

4° ELIMINATIONS

Diverses voies sont offertes à l'élimination de l'eau. L'une d'entre elles, le rein, joue un rôle prépondérant.

— *La voie intestinale* est la moins importante. Les selles ont une teneur aqueuse habituellement constante et assurent l'élimination quotidienne de 100 grs d'eau.

Dans des conditions pathologiques, la voie digestive peut au contraire prendre une importance considérable.

— *L'élimination pulmonaire* se chiffre à 300 ou 400 cm³ chaque jour; elle est indispensable et relève de la saturation par la vapeur d'eau de l'air expiré.

— *Le rejet par la surface cutanée.* La perspiration cutanée insensible élimine quotidiennement 200 à 300 cm³ d'eau ne contenant pas de sels dissous; elle représente une source importante de déperdition calorique et atteste du rôle de l'eau dans le maintien de l'équilibre thermique.

Il faut la distinguer des sécrétions sudorales, négligeables dans les conditions de repos. La sueur contient de l'urée, du Na Cl; il faut en tenir compte en cas de sudations excessives; l'importance des sudations dépend du milieu ambiant (température, degré hygrométrique) et de l'activité du sujet.

— *L'élimination urinaire.* Le rein est la voie de sortie la plus importante, représentant une élimination quotidienne de 1.500 à 2.000 cm³. L'énoncé de ce simple chiffre exprime mal le travail important dont l'organe est le siège pour assurer cette élimination. Il ressort en effet de l'analyse physiologique que chaque jour s'effectue dans le rein un ample brassage liquidien. La détermination du taux moyen de filtration glomérulaire, à partir de la clearance de corps non réabsorbés (inuline, créatinine, saccharose, hyposulfite de soude) donne des chiffres de 130 à 160 cm³ par minute; ceux-ci correspondent à l'énorme volume quotidien de 150 à 200 litres d'urine glomérulaire.

Mais 99 % de l'eau ainsi filtrée est réabsorbée et le taux d'excrétion urinaire n'est plus que 0,7 à 1,5 cm³ par minute, soit 1.000 à 2.000 cm³ d'urine quotidienne.

La réabsorption a lieu dans le tube contourné et représente un travail actif; fonction de l'équilibre hydrique, son taux varie avec les besoins de l'organisme.

80 % de l'eau filtrée est réabsorbée avec le sucre et les sels par un processus obligatoire (SHANNON) tandis que la résorption dans l'anse de Henlé et les tubes distaux est un acte facultatif intéressant l'eau et les électrolytes; il convient de remarquer qu'en partie du moins, la réabsorption de l'eau est indépendante de celle du sodium; si l'on administre à un animal de l'hormone antidiurétique et de l'eau sans sel, cette eau peut être entièrement retenue sans que l'excrétion du sel soit modifiée.

La quantité d'urine dépend du taux d'urée filtrée mais il existe une excrétion de base de 500 cm³ nécessitée par l'élimination des chlorures, bicarbonates, phosphates inorganiques de sodium et de potassium.

5° REGULATION

Le circuit aqueux ainsi conçu est sous la dépendance d'un double mécanisme de régulation, hormonal et humoral.

1) MÉCANISME HUMORAL

Nous avons déjà rappelé l'importance du jeu des forces osmotiques dans le maintien de l'équilibre hydrique. Ce rôle est confirmé par de très nombreux travaux expérimentaux.

Le contrôle de l'équilibre osmotique humoral est assuré essentiellement par le rein et le foie, eux-mêmes sous la dépendance du système neuro-endocrinien.

Le rein participe au maintien de la concentration ionique minérale.

A côté du contrôle hormonal, le rein est directement influencé par la teneur saline du plasma. Il résulte des travaux de DE MUYLDER que la baisse de teneur saline du sang agit de façon directe sur les deux fonctions élémentaires du néphron, action qui complète celle de l'hormone post-hypophysaire,

Sous l'effet de la diminution de la teneur en sels du sang, le taux de filtration glomérulaire est diminué en dehors de toute action due aux modifications osmotiques; simultanément la réabsorption tubulaire d'eau est freinée. Donc, le volume urinaire demeure inchangé et le rein peut éliminer une même quantité d'eau avec une perte saline moindre. Le phénomène inverse n'a pas été vérifié; cependant, selon DICKER, l'élévation du taux du sodium plasmatique chez le rat entraîne une augmentation de la filtration glomérulaire qui passe du simple au double.

Le foie tient sous sa dépendance l'équilibre protidique: il est en effet l'élément régulateur essentiel du métabolisme protidique. Recevant les acides aminés d'origine digestive, il peut soit les stocker, soit les détruire, la fraction azotée est éliminée tandis que l'organe utilise la fraction carbone pour des synthèses nouvelles.

2) MÉCANISME NEURO-HORMONAL

L'action du système nerveux s'effectue sur la circulation artérielle en général et plus particulièrement sur l'irrigation artérielle du rein. Par ce seul mécanisme le nevraxe est capable d'exercer une action directe sur l'élimination rénale de l'eau.

Le contrôle endocrinien sur le fonctionnement du rein est bien connu.

— *L'action de l'hormone post-hypophysaire* paraît assez bien précisée. A côté des travaux anciens de SCHAEFFER et MAGNUS, de Von den VELDEN, de FARINI, les recherches récentes de HARE, de VERNEY ont apporté sur ce point une contribution précieuse.

L'effet antidiurétique de cette hormone est dû à ce qu'elle favorise la réabsorption de l'eau à partir du filtrat glomérulaire, cette action ne s'opère que sur la part de réabsorption facultative.

La mise en jeu de la sécrétion post hypophysaire dépend

selon VERNEY, des modifications de pression osmotique du plasma qui agissent par l'intermédiaire d'une stimulation hypothalamique sur des formations nerveuses, véritables osmorécepteurs. Des constatations histologiques récentes de LEGAIT paraissent confirmer cette dernière donnée.

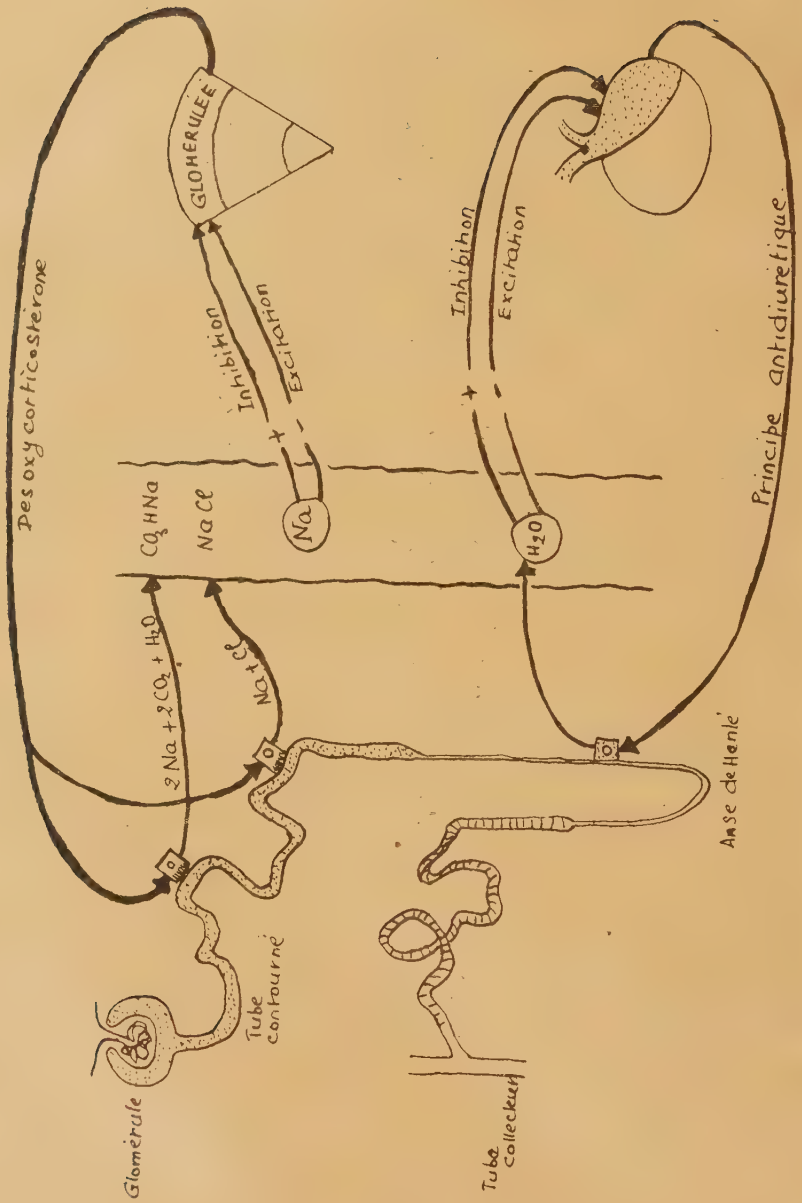
— *L'action du cortex surrénal* est également importante. La desoxycorticostérone contrôle la réabsorption du sodium, elle agit aussi sur la diurèse en augmentant celle-ci (LOEB) par un mécanisme mal connu. Il est possible d'ailleurs que ce sont les 11 oxycorticostéroïdes qui interviennent dans ce dernier processus (GAUNT).

— *L'action des autres glandes* est d'interprétation plus discutée. L'hormone thyroïdienne augmente la diurèse aqueuse (HATAFUKI, MAHONEY et SHEEHAN, SWANN et JOHNSON) cette action résulte d'une élévation très notable de la filtration glomérulaire (PITTS-HARE-HEINBECK, EILER) et accessoirement d'un antagonisme direct avec la pituitrine.

L'ante-hypophyse, possède également une action diurétique propre (WRITE et HEINBECKER) outre son action stimulante des fonctions thyroïdiennes.

L'action freinatrice de la diurèse par les hormones génitales féminines est mal connue.

L'action de régulation des glandes endocrines ne se limite pas à leur influence sur le rein. Leur rôle dans les divers métabolismes et leurs interrelations certaines mais mal connues avec le foie interviennent de façon aussi importante dans le contrôle des migrations de l'eau mobile.



Réabsorptions successives de Na, Cl et H₂O

(d'après LICHTWITZ)

§ IV. — MÉTHODES D'ESTIMATION VOLUMÉTRIQUE DES LIQUIDES ORGANIQUES

L'importance des mouvements hydriques dans l'organisme explique la diversité et le nombre des méthodes proposées pour leur exploration.

En fait, il convient d'en retenir deux grands groupes fondés sur des principes différents :

— Les unes, en effet, reposent sur l'exploration du transit aqueux dans l'organisme par comparaison entre ingesta et excreta. Telles sont les nombreuses épreuves de diurèse provoquée proposées depuis 50 ans; telles sont également les études des bilans de certains électrolytes (ClNa — K) dont les applications cliniques et expérimentales se sont révélées très fructueuses.

L'exposé de ces méthodes nous entrainerait au delà des limites que nous nous sommes fixées. Il suffira pour en avoir une idée précise de se reporter aux travaux de VAQUEZ et COTTET, de COTTET, de PASTEUR, VALLERY-RADOT, R.-S. MACH, et aux nombreuses publications américaines (J.-L. GAMBLE, DARROW et YANNET, ELKINTON...).

Cependant, outre que certaines des techniques proposées se prêtent mal à des applications quotidiennes en clinique, ces divers procédés n'indiquent que le sens général des mouvements aqueux sans donner de précision sur l'état de répartition des liquides dans l'organisme. Or, c'est la notion d'équilibre aqueux qui importe le plus du point de vue physiopathologique. C'est pourquoi nous analyserons avec plus de détail les méthodes d'explorations volumétriques des différents « compartiments » liquidiens du corps.

A) MASSE SANGUINE (*Volémie*)

L'idée de déterminer le volume de sang circulant n'est pas nouvelle; dès le milieu du siècle dernier WELKER (1854) introduit une méthode directe utilisable dans le domaine de l'expérimentation animale (saignée totale et lavage de l'appareil circulatoire du sujet d'examen).

Mais dès la même époque, des méthodes indirectes sont proposées; selon J. ODIER, c'est VIERORDT qui en 1858 aurait le premier employé l'une d'entre elles: « Après avoir fait subir à un animal une saignée, il attendait assez longtemps pour que le liquide des tissus ait remplacé le liquide sanguin perdu, et déterminait ensuite la dilution des globules rouges. Comme cette méthode reposait sur la supposition que le sang recevait des tissus une quantité de liquide exactement égale au liquide perdu par la saignée, avant que les globules rouges éliminés aient été remplacés, son exactitude fut contestée ».

En 1866. VALENTIN, dans un travail consacré à la physiologie cardiovasculaire, propose d'injecter dans la circulation sanguine une substance en quantité connue. L'auteur a recours à l'eau pour ces déterminations et de l'importance de l'hémodilution conclut au volume sanguin. Mais l'eau quitte trop rapidement le lit vasculaire pour que ces résultats puissent être pris en considération.

Le même reproche peut être adressé à diverses méthodes dérivées de la précédente et dont nous empruntons les citations d'auteurs à J. ODIER. MALASSEZ (1874) injecte du sérum ou du sang complet contenant une quantité connue d'hématies et détermine les variations du nombre des globules. COHNETEIN et ZUNTZ (1888), KOTTMANN (1908) utilisent le même test après administration d'une solution isotonique de Na Cl en quantité connue. SHERRINGTON et COPEMAN (1893), à partir de la même méthode, tablent leurs calculs sur les modifications du poids spécifique du sang. Mais devant les difficultés rencontrées, les physiologistes ont cherché à utiliser des substances plus lentement

diffusibles que l'eau. C'est ainsi que GREHAND et QUINQUAUD (1893), HALDANE et SMITH, ZUNTZ et PLESCH (1908) utilisent la dissolution dans le sang d'un gaz, l'oxyde de carbone et la mesure du degré de saturation de l'hémoglobine en CO après son inhalation.

Von BEHRING (1912) à partir de travaux expérimentaux, propose l'injection intra-veineuse de l'antitoxine tétanique.

A partir de 1915, l'innovation de KEITH, ROWNTREE et GERARCHTY devait se montrer supérieure à tous les autres procédés. Ces auteurs utilisèrent un colorant, le rouge vital, dont la constitution macromoléculaire explique qu'il franchit difficilement la barrière vasculaire et reste dans le sang un temps suffisamment long pour y permettre son dosage. Dans des conditions techniques rigoureuses, cette méthode simple donne des résultats assez précis, qui ne sont toutefois pas à l'abri d'erreurs causées par une hémolyse ou une lipémie excessive.

Actuellement 3 méthodes, inégalement employées d'ailleurs, se partagent les faveurs des biologistes.

1° Beaucoup restent fidèles à l'utilisation de substances colorantes. Cependant, à la suite de GREGERSEN, GIBSON et STEAD, le rouge vital n'est plus utilisé. Ces auteurs ont montré que l'utilisation d'un colorant bleu, le T 1824, permet d'éliminer la difficulté principale rencontrée dans la méthode de KEITH: l'erreur due à l'hémolyse ou à la couleur propre du plasma est évitée grâce à la couleur bleue du produit injecté.

En Europe CACHERA et BARBIER emploient le beau Chicago 613. MACH et ODIER le bleu Geigy 536. Une seconde amélioration réside dans le dosage du colorant par spectrophotométrie ou électrophotométrie: la mesure directe de la différence de densité optique entre l'échantillon contrôle et l'échantillon contenant le colorant injecté permet d'annuler la lipémie et l'absorption de lumière par le solvant ou le colorant résiduel d'un précédent dosage.

2° Certains auteurs utilisant la polyvinylpyrrolidone,

dont on connaît la lente diffusion au dehors du lit vasculaire, ont proposé récemment une méthode de dosage volumétrique de la masse sanguine. Les modifications de la concentration en hématies et en hémoglobine après administration d'une grande quantité de cette substance (500 gr. à 1.000 gr.) permettant de déduire la volémie. Il va de soi qu'une telle méthode ne saurait être appliquée en physiologie humaine qu'à des cas particuliers où est écarté tout danger de surcharge liquidienne.

3° Enfin dans ces dernières années a été préconisé l'emploi des isolopes radioactifs pour la détermination du volume sanguin. Les applications récentes paraissent très fructueuses (R. FAUVERT).

B) LIQUIDE EXTRACELLULAIRE TOTAL

(Volume global des liquides extracellulaires)

La détermination volumétrique du compartiment liquidien extracellulaire en totalité n'a été mise au point que depuis une quinzaine d'années. Nous empruntons les données suivantes à la thèse d'ODIER (1948) et au récent travail de CACHERA et LAMOTTE (1949).

I. — BASES THÉORIQUES. — Le principe de cette détermination est simple: injecter par voie veineuse une substance en quantité connue et déterminer sa concentration dans le sang un certain temps après l'injection. Il faut donc utiliser une substance se comportant différemment des produits nécessaires à mesurer le volume sanguin.

Les conditions exigées peuvent être résumées de la façon suivante:

- 1° Ne pas être toxique pour l'organisme;
- 2° Ne subir dans l'organisme aucune altération apparente;
- 3° Diffuser rapidement du sang circulant dans les espaces lacunaires;

- 4° Ne pas pénétrer à l'intérieur des éléments cellulaires;
- 5° S'éliminer lentement de façon à réaliser un équilibre stable entre plasma et liquide interstitiel pour que sa concentration sanguine indique bien le volume de l'ensemble des liquides extracellulaires;
- 6° Ne pas être produite ou métabolisée par l'organisme;
- 7° Comporter un dosage simple et précis (une petite erreur dans la détermination de la concentration sanguine est centuplée lorsque les résultats sont traduits en décilitres).

Un certain nombre de corps répondent plus ou moins à ces conditions. Ce sont:

— Divers anions:

- sulfate ($\text{SO}_4 \text{Na}_2$; $\text{SO}_4 \text{Mg}$);
- phosphate;
- bromure (Na Br ; K Br);
- thiocyanate (NaCNS ; KCNS).

— Le saccharose.

— Le mannitol.

Depuis les premiers travaux de CRANDALL et ANDERSON (1934) et de LAVIETES, BOURDILLON et KLINGHOFFER (1936) le thiocyanate ou sulfocyanate ou rhodanate de sodium a surtout été utilisé. En France, CACHERA et ses collaborateurs en ont fait une étude très attentive, en Suisse ODIER lui a consacré sa thèse.

II. — PRÉCISION ET LIMITES DE LA TECHNIQUE. — Nous ne décrirons pas la technique elle-même, il suffira de se reporter aux travaux précédemment cités pour trouver une description complète de celle-ci. La précision de la méthode dépend de deux ordres de facteurs: physiologiques et techniques.

— *Facteurs physiologiques.* L'une des conditions fondamentales consiste à connaître le moment où la diffusion du thiocyanate est achevée. Or, la difficulté provient de ce

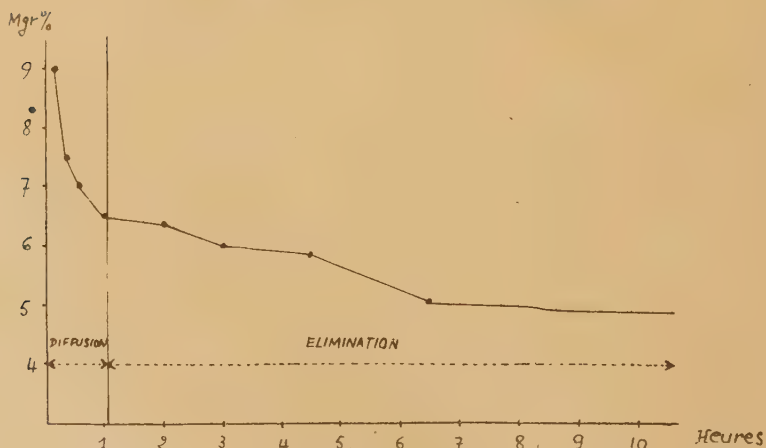
que diffusion et élimination interfèrent, l'importance de chacun des deux facteurs étant difficile à apprécier.

Le moment où cette diffusion prend fin est très diversement apprécié: 1 heure (LAVIETES et coll.) ; 30 à 40 minutes (GREGERSEN et STEWART, 1939) ; 20 à 40 minutes (CACHERA et BARBIER, 1941) ; 1 heure (WINKLER, ELKINTON et EISEMAN, 1943) ; 45 à 70 minutes (ASTHWORTH et coll., 1943) ; 1 heure (MACH et ODIER, 1946) ; 2 heures (DOXIADIS, 1948).

Seul l'examen de la courbe de disparition du thiocyanate du sérum permet d'évaluer le temps de diffusion de cet anion dans l'espace extracellulaire.

Une telle courbe établie pendant l'heure qui suit l'injection comporte deux parties: la première à pente rapide correspond à la diffusion de l'ion SCN; la deuxième n'offre qu'une pente bien plus faible.

Demi-schématique, d'après J. ODIER.



Courbe de concentration du rhodanate dans le sérum en fonction du temps.

Le point d'inflexion de la courbe paraît correspondre au moment où la diffusion dans les espaces interstitiels est achevée.

CACHERA ne juge pas possible de prendre ce point d'inflexion pour base de calcul de l'espace de diffusion pour plusieurs raisons.

L'établissement d'une telle courbe exige des prélèvements multiples que ne saurait comporter une épreuve de routine chez l'homme.

En second lieu, l'élimination du thiocyanate bien que très lente, paraît commencer dès le premier segment de la courbe.

Cette élimination se fait essentiellement par voie digestive, accessoirement seulement par l'urine. Ce qui explique les difficultés qu'offre son estimation. En bref, le deuxième segment de la courbe peut répondre à deux processus :

— soit à une diffusion plus lente de l'anion dans d'autres compartiments de l'espace extracellulaire, voire à une pénétration dans certains tissus; le sulfocyanure pénètre à l'intérieur des globules rouges pour être éliminé par les glandes digestives. il doit d'autre part pénétrer dans les cellules glandulaires; enfin l'étude de la répartition du sodium radioactif (MANERY et BALE, WINKLER, ELKINTON et ISENHAM) montre qu'il pénètre dans certains tissus (osseux notamment);

— soit à l'élimination de la substance comme semble l'indiquer la comparaison avec la courbe de disparition du plasma de certains produits (mannitol) dont l'élimination uniquement rénale est entièrement contrôlable.

A partir de ces considérations théoriques deux types de techniques sont couramment utilisés :

Les unes négligent totalement l'élimination du thiocyanate et s'adressent à un prélèvement unique réalisé une heure après l'injection (CRANDALL et ANDERSON, MACH et ODIER).

CACHERA et BARBIER considérant le deuxième segment de la courbe de disparition du thiocyanate comme appartenant à une vaste exponentielle qui traduit un processus constant

d'élimination, construisent cette partie de la courbe sur 3 échantillons de sang prélevés à 45, 60 et 75 minutes. Le chiffre de concentration du thiocyanate est indiqué par la rencontre de la courbe extrapolée avec l'ordonnée.

— *Facteurs techniques*: d'autres facteurs limitent encore la précision du dosage; ils dépendent de conditions techniques inhérentes à la méthode: il est tout d'abord impossible d'injecter une dose absolument exacte et constante de thiocyanate de sodium; les techniques de laboratoire doivent comporter pour des dosages comparatifs des prélèvements en quantités égales des produits employés, ce qui crée une difficulté supplémentaire. Enfin, les lectures photométriques elles-mêmes constituent la cause d'erreur la plus importante et exigent des précautions rigoureuses.

Malgré ces inconvénients, il est possible de calculer le volume des liquides extracellulaires avec une approximation qui laisse aux résultats toute leur valeur. Selon ODIER l'incertitude est d'un demi-litre pour les volumes inférieurs à 20 litres, de 1 litre pour les volumes supérieurs à 20 litres. C'est pour obtenir une technique à la fois plus simple et plus précise que HAMBURGER a repris récemment l'étude de l'espace de diffusion du mannitol.

Dans le même ordre d'idées, les isotopes radioactifs du chlore et du sodium ont été utilisés. Depuis les travaux de PETERS, HARRISON, DARROW et YANNET, MACH et SCICLONOFF, on sait que le Cl Na possède la propriété essentielle exigée pour la détermination volumétrique des liquides extracellulaires: il franchit la paroi capillaire et est arrêté par la membrane cellulaire. Mais le rôle important que jouent ces ions dans notre économie, la difficulté relative de leur dosage n'en permettait pas l'emploi dans ce but. Le marquage par des isotopes radioactifs lève ces difficultés et cette méthode tend à être plus utilisée (FAUVERT).

III. — RÉSULTATS. — Depuis PETERS (1935) il est classique d'admettre que les liquides extracellulaires correspondent au cinquième du poids du corps. Toutefois diverses

publications plus récentes indiquent des chiffres légèrement supérieurs: 21 à 26 % du poids pour CRANDALL et ANDERSON, 20,1 à 28,3 % dans 11 cas de LAVIETES, BOURDILLON et KLINGHOFFER, 24 à 29 % d'après les 28 cas de MACH et ODIER, 21,1 % selon CACHERA et LAMOTTE.

Notons dès maintenant (et nous y reviendrons ultérieurement) qu'il est parfois utile d'exprimer les résultats en fonction du poids théorique calculé selon la formule de LORENTZ (1936). Celle-ci peut se noter ainsi:

$$P : T = 100 - \frac{T-150}{4}$$

(P : poids en kg.; T : taille en cm.)

Enfin, la surface corporelle représente un terme de référence également très utile (MORSE, CASSELS et SCHLUTZ, 1947; LING et SPRINZ, 1948).

IV. — MESURE SIMULTANÉE DE VOLUME PLASMATIQUE et de l'espace de distribution du thiocyanate. Proposée par GREGERSEN et STEWART (1939). Reprise plus récemment par CACHERA et BARBIER (1942) elle permet de comparer entre eux les volumes respectifs du plasma et des liquides interstitiels, le rapport normal s'établissant aux environs de 3.

C) LIQUIDES INTRACELLULAIRES

La mesure de l'hydratation d'un organe est depuis longtemps effectuée par des pesées faites avant et après dessiccation de l'organe. Plus récemment divers procédés ont été proposés (respectant la vie du sujet).

Fondés sur le même principe que les déterminations des volumes extracellulaires et bien qu'uniquement appliqués à l'animal, nous en disons un mot rapidement.

Le point de départ comporte les résultats d'une série d'expériences publiées par BOURDILLON en 1937. A la suite

de l'administration de différents sels par os à un homme, l'auteur constate que l'azote du chlorure d'ammonium ingéré se retrouve entièrement sous forme d'urée. L'augmentation très faible du taux d'urée plasmatique ne s'explique que par sa diffusion dans la totalité des liquides organiques. Le même phénomène se produit pour le potassium après ingestion de K Cl.

Partant de ces données, divers auteurs ont essayé d'employer l'urée ou le potassium à la détermination des liquides totaux chez l'animal. En 1938 PAINTER et GREGERSEN obtiennent sur 8 dosages effectués chez le chien au moyen de l'urée, une masse d'eau moyenne représentant le 63 % du poids des animaux. Ils enregistrent en outre avec la sulfanilamide des résultats analogues (67 % du poids). Les auteurs concluent que ces valeurs représentent l'eau totale du corps: la quantité d'urée absorbée par les tissus s'est montrée proportionnelle à leur teneur en eau; d'autre part les résultats concordent avec ceux des méthodes utilisant la dessiccation.

WINKLER et SMITH confirmant les données sur le comportement du potassium exogène ont, à partir de K Br, calculé chez le chien simultanément le volume des liquides extracellulaires et celui de l'eau totale; le Br étant utilisé pour la première mesure et K pour la seconde. L'eau totale représente selon ces expériences 55 à 75 % du poids des chiens, la portion extracellulaire représentant 21 à 30 % du poids.

En 1939, WILDE confirme sur des chats la diffusion rapide et étendue de l'ion K.

En 1942, ELKINTON et TAFFEL proposent l'emploi du thiocyanate de sodium et de la sulfanilamide pour la détermination simultanée chez le chien des volumes extracellulaires et des liquides totaux.

Enfin, tout récemment a été proposée une méthode de mesure volumétrique à l'aide du deutérium, mais elle n'a pu encore entrer dans la pratique clinique courante.

§ V. — L'EAU FIXÉE DANS L'ORGANISME

Si les migrations de l'eau mobile dans l'organisme ont fait actuellement l'objet d'un nombre important de travaux, les conditions dans lesquelles l'eau est fixée par les protéines cellulaires ou se libère de ces combinaisons ont toujours été négligées.

Il y a lieu cependant d'en tenir compte; de nombreux facteurs métaboliques ou hormonaux agissent sur ces liaisons de l'eau avec les constituants cytoplasmiques et le sens de leur intervention peut expliquer certains faits dont l'interprétation a paru jusqu'alors malaisée.

L'obstacle auquel on se heurte est l'absence de méthode clinique d'estimation de l'eau cellulaire.

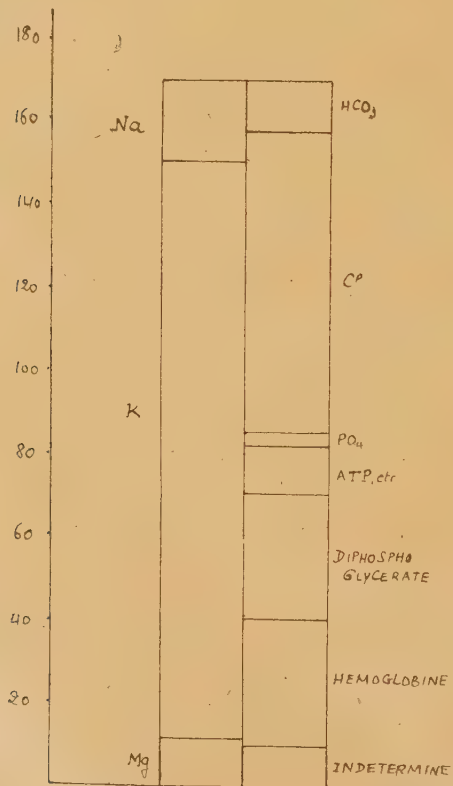
Nous avons tenté d'aborder ce problème, au cours d'états pathologiques divers, en utilisant la méthode mise au point par CRISTOL et BENEZECH appliquée à la mesure de l'eau des hématies. La possibilité de mesurer l'eau libre et l'eau liée des globules rouges permet de jeter un regard indirect sur l'état d'hydratation cellulaire en général. Si le comportement des cellules sanguines n'est peut-être pas en tout point semblable à celui des autres éléments cellulaires, il l'est suffisamment en ce domaine pour que compte puisse être tenu des résultats obtenus.

MESURE DE L'EAU DES HÉMATIES

(Méthode de CRISTOL-BENEZECH)

L'impossibilité d'estimer en clinique de façon précise l'hydratation cellulaire est à l'origine de bien des incertitudes physiopathologiques,

En clinique humaine, seule l'eau des hématies peut être mesurée avec certitude; l'on ne saurait affirmer l'identité entre les globules rouges et les autres cellules de l'organisme. Toutefois, leur constitution voisine rend cette assimilation valable en pratique. En effet, comme l'indique le diagramme ci-joint emprunté à GAMBLE, la constitution ionique des hématies est comparable à celle de tout élément cellulaire, à la seule exception que le potassium n'est pas le seul cation intraglobulaire, l'ion sodium y pénétrant également.



Composition acido-basique des hématies. (GAMBLE.)

Du point de vue des échanges aqueux, il est donc possible d'assimiler les hématies à un groupe cellulaire quelconque, le plasma tenant lieu de liquide interstitiel.

Les méthodes préconisées pour déterminer l'hydratation globulaire sont de deux ordres :

— les méthodes indirectes fondées sur la mesure de la hauteur d'un sédiment globulaire après centrifugation (principe des hématocrites) ou sur la conductivité électrique de suspensions globulaires ; elles sont entachées de causes d'erreurs importantes. R. CUVÉLIER a proposé de mesurer la concentration en hématine après détermination colorimétrique.

-- la méthode directe la plus sûre est la méthode pondérale.

Partant de ces données, un certain nombre d'auteurs (DECOURT, AMBARD, GUEST et RAPPOPORT) ont, d'après le poids d'extrait sec de globules, mesuré la teneur en eau de ces globules. Mais ces techniques ne donnent que des indications d'ensemble sur l'hydratation globulaire.

La méthode mise au point par CRISTOL et BENEZECH et que nous avons nous-même utilisée, nous paraît supérieure : son originalité vient du fait qu'elle permet, outre la mesure de la charge hydrique des hématies, une appréciation de la nature même de cette hydratation et de la répartition de l'eau dans ces cellules.

1^o PRINCIPE. — Il est en effet possible d'assimiler tout élément cellulaire, à un système colloïdal comprenant deux phases :

— la phase dispersée est représentée par des molécules chimiques non hydro-solubles auxquelles est lié un certain volume d'eau constituant l'eau liée.

— la phase dispersante aqueuse contenant en solution des cristalloïdes représente l'eau libre de la cellule, seule accessible aux échanges osmotiques. Dans le cas des hématies, cette eau osmotiquement utilisable pourra seule être mesurée avec précision. D'autre part la mesure de l'hydra-

tation globale par dessiccation permet de déduire par différence le taux d'eau liée. Tel est le principe de la méthode. L'application de la loi physico-chimique de VAN T'HOFF permet la mesure de l'eau libre. Nous empruntons à CRISTOL et BENEZECH les lignes suivantes qui en exposent les motifs :

Nous assimilons les globules à une suspension colloïdale comprenant :

1° Une phase dispersante aqueuse contenant en solution des électrolytes, pratiquement du chlorure de potassium.

2° Une ou des phases dispersées essentiellement représentées par des protéides auxquels est éventuellement lié un certain volume d'eau rendu de ce fait inutilisable osmotiquement.

Soit :

a , le volume de l'ensemble des phases dispersées;

l , le volume d'eau libre, c'est-à-dire celui de la phase dispersante utilisable osmotiquement;

v , le volume globulaire total.

Nous poserons par définition : $l : V - a$ et nous dirons que cette relation définit physico-chimiquement l'eau libre que nous nous proposons d'évaluer.

Soit le volume d'eau totale contenu dans le volume V ; tout le problème est de savoir si l'on a : l ou $l : t$, dont la valeur est représentée par la différence $t - l$. Dans le premier cas, seul, il existe une eau non solvante. L'eau totale, t , est facile à mesurer par dessiccation complète d'un hémolysat globulaire de dilution connue; tout le problème consiste donc à pouvoir mesurer l'eau libre, l afin de comparer t et l .

Désignons par pG la pression osmotique intra-globulaire à l'intérieur de la phase dispersante de volume l ; par n le nombre de particules-gramme osmotiquement active contenues dans ce volume, l'application de la loi de VAN T'HOFF au volume l permet d'écrire :

$$pG \, l : n.R.T.$$

R étant la constante thermodynamique des gaz parfaits, et T la température absolue.

On peut ainsi calculer l si on connaît n et pG .

Théoriquement, la mesure de n est facile, il suffit de connaître, la conductibilité électrique de la purée globulaire, mais cette détermination ne peut être effectuée directement par suite de la viscosité extrême de la purée globulaire. Nous avons tourné la difficulté en déterminant n par extrapolation de la droite représentant les varia-

tions de la conductibilité d'un hémolysat globulaire en fonction de sa concentration (droite, prise d'ailleurs sous forme logarithmique pour éviter une extrapolation trop étendue).

La pression osmotique intra-globulaire, pG ne peut être déterminée directement puisque c'est précisément la connaissance du volume d'eau libre l qui doit nous en donner une valeur exacte. Nous avons donc pensé à la remplacer par la pression osmotique plasmatique pP ; cette assimilation n'étant d'ailleurs correcte que si les hématies sont dans une solution qui leur est iso ou hypertonique, on a alors sensiblement, à l'équilibre; $pG : pP$ d'où par suite, le volume d'eau libre, l , est donné par la relation :

$$l : \frac{n \cdot R \cdot T}{pP}$$

la mesure de la pression osmotique plasmatique, pP est immédiate par une simple détermination cryoscopique.

Cette relation nous montre que l'eau libre des hématies dépend de la pression osmotique du liquide qui les baigne et lui est inversement proportionnelle.

D'autre part, si on suit parallèlement les variations de l'eau totale en fonction de la pression osmotique plasmatique on constate que sa valeur dépend aussi de cette pression plasmatique.

De façon plus précise:

a) L'eau totale, t est encore inversement proportionnelle à la pression osmotique plasmatique;

b) Pour chaque valeur de la pression osmotique plasmatique, la valeur de l'eau totale est supérieure à celle correspondante de l'eau libre;

c) Quelle que soit la valeur de pP on a toujours:

$$t - l : Cte$$

Nous en concluons que:

1° Il y a dans les hématies une certaine quantité d'eau qui n'est pas utilisable osmotiquement, qui est liée.

2° Cette eau « liée » à la phase dispersée globulaire (essentiellement représentée par les protéides) est constante quelle que soit la valeur de la pression osmotique extérieure.

3° Le volume d'eau totale contenu dans les hématies est par suite décomposable en deux parties:

a) Une partie que nous pouvons appeler eau de dissolution ou « eau libre » ou osmotiquement utilisable et qui, seule, varie dans son volume au cours des échanges osmotiques entre globules et

plasma; cette variation étant reflétée par les variations du volume globulaire total;

b) Une partie qui est cette eau « liée » non osmotiquement utilisable et dont le volume ne varie pas sous les influences osmotiques.

La véritable démonstration de l'existence de cette eau non solvante est donc en fait l'inégalité entre l'eau totale mesurée expérimentalement par dessiccation totale et l'eau osmotiquement utilisable mesurée à partir de la loi de VAN T'HOFF et le fait que le premier volume est supérieur au second.

4°. Le volume d'eau libre représente environ 50 % du volume globulaire total, tandis que le volume de la phase dispersée des hématies est représenté par :

a) 30 % d'eau liée,

b) 70 % de substance sèche.

Il résulte de ces nombres que le volume d'eau non solvante n'est pas négligeable et qu'il est nécessaire d'en tenir compte dans l'étude des équilibres globulo-plasmatiques.

On sait en effet que l'un des moyens les plus courants d'étude des équilibres globulo-plasmatiques est la détermination du rapport chloré globulo-plasmatique :

$$R : \frac{\text{Cl p. litre de globules}}{\text{Cl p. litre de plasma}}$$

Une telle expression suppose que le chlore globulaire et le chlore plasmatique sont respectivement dissous dans la totalité du volume globulaire et dans la totalité du volume plasmatique. Or, si l'on peut admettre que la quasi-totalité du plasma est utilisable pour la dissolution du chlorure de sodium, il n'en est pas de même pour les globules comme nous venons de le voir puisque le volume d'eau utilisable pur dissoudre les électrolytes représente pratiquement la moitié du volume total.

D'autre part, la valeur considérée comme normale pour ce rapport R est d'environ 0,5, résultat qui est à priori paradoxal si l'on veut bien se souvenir que les ions Cl, sont parfaitement diffusibles à travers la paroi globulo-plasmatique.

Mais si nous considérons maintenant l'expression :

$$r : \frac{\text{Chlore p. litre d'eau libre globulaire}}{\text{Chlore p. litre de plasma}}$$

ce rapport est pratiquement égal à l'unité quelles que soient les variations de la pression osmotique plasmatique,

Seul, il est logique car il compare des grandeurs de même nature et il traduit la parfaite diffusibilité des ions Cl en représentant leur répartition globulo-plasmaticque par l'unité, du moins en l'absence d'altération de la paroi globulo-plasmaticque. Dans ces conditions, le rapport que l'on a l'habitude de considérer en clinique prend un sens très précis: il exprime purement et simplement la proportion d'eau libre contenue dans les globules. Ainsi, un rapport chloré globulo-plasmaticque de 0.48 signifie simplement que le volume globulaire contient 48 % d'eau libre, en admettant que le chlorure de sodium représente la presque totalité des substances osmotiquement actives.

2° TECHNIQUE. — Nous ne rendrons pas compte des détails techniques qui sont exposés dans les publications de CRISTOL et BENEZECH et dans la thèse de leur élève ABOUDARAM.

Nous rappellerons que la technique comporte essentiellement deux temps:

— La mesure de l'eau globulaire totale par dessiccation d'un hémolysat de globules au cinquième.

— La mesure du rapport chloré globulo-plasmaticque; l'eau libre est obtenue en multipliant par 1.000 le chiffre obtenu.

La différence entre les deux résultats indique le taux d'eau liée des globules.

3° RÉSULTATS. — Les observations pratiquées au laboratoire du professeur CRISTOL par ses élèves, MM. PAGÈS et ABOUDARAM, indiquent que le taux moyen d'eau libre et d'eau liée des hématies est relativement fixe chez le sujet normal.

A partir d'une quinzaine de mesures, ABOUDARAM donne pour moyennes normales les chiffres suivants:

Eau libre 518

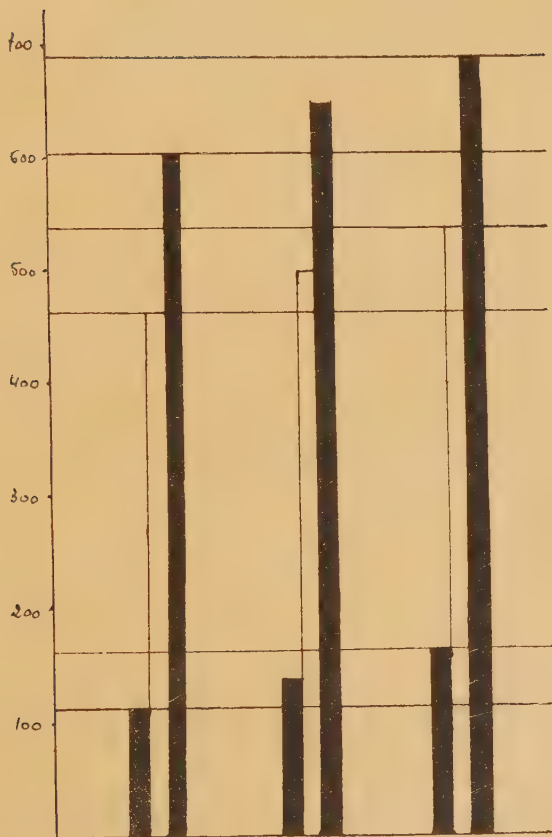
Eau totale . . . 656

Eau liée 138 (grammes par litre de globules)

Voici d'ailleurs le détail des mesures effectuées par cet auteur;

NUMÉRO	EAU TOTALE	EAU LIBRE	EAU LIÉE
I	648,2	508,4	139,8
II	654,5	510,2	144,3
III	653,8	520,4	133,4
IV	655,7	502,5	153,2
V	643,2	501,4	141,8
VI	645,7	494,7	151
VII	652,3	492,8	159,5
VIII	632	530	102
IX	682	537	145
X	665	546	119
XI	657	511	143
XII	650	526	124
XIII	633	496	137
XIV	659	505	154
XV	653	523	130
XVI	603	460	143

Eau globulaire.
Variations physiologiques.



	EAU TOTALE	EAU LIBRE	EAU LIÉE
Moyenne	656	518	138
Taux Mx	682	537	159
Taux Mn	603	460	119

4° LIMITES DE PRÉCISION. — Cette méthode a donc le grand avantage de permettre une évaluation chiffrée non seulement de l'hydratation globulaire totale mais aussi des fractions d'eau libre et d'eau liée aux protéines globulaires. Or, nous verrons tout au long de ce travail que les variations de cette dernière occupent en pathologie une place importante jusqu'alors méconnue.

Il convient de faire ici une remarque: la méthode de CRISTOL et BENEZCH fait intervenir le rapport chloré globulo-plasmaticque pour la détermination de l'eau libre contenue dans les hématies. On sait, et MACH y insiste très pertinemment, que ce rapport ne peut servir à l'étude des états de déshydratation que si l'on connaît la masse des liquides à partir desquels est établi chaque facteur du rapport, des variations importantes d'eau s'établissant dans le compartiment extracellulaire. Mais cette réserve n'est plus de mise si l'on n'a en vue que ce qui se passe dans l'intimité du seul sang circulant, dont le volume ne varie que dans des limites restreintes; les cellules étudiées, les hématies, sont directement en contact du plasma: ni la membrane capillaire, ni le liquide du compartiment extracellulaire n'interviennent. Le rapport chloré globulo-plasmaticque mesure donc bien, par l'intermédiaire des équivalences de chlore, la qualité d'eau libre utilisable pour les échanges ioniques contenus dans la phase dispersante du volume globulaire et ceci quelles que soient, d'autre part, les variations de la masse des liquides interstitiels.

Mais même dans ces conditions une remarque s'impose: la notion classique de répartition uniforme des ions Cl et Na dans les liquides extracellulaires et de leur non pénétration dans les cellules doit être révisée. L'utilisation des substances radioactives (FAUVERT, MANNERY et BALL, BURCHE, REASER et CRONVICH) a permis de constater l'existence d'échanges secondaires entre liquides lacunaires et éléments cellulaires dont il convient de faire état dans l'interprétation des faits.

L'interprétation des résultats doit aussi tenir compte d'un facteur qui n'est pas négligeable, le volume globulaire. Le nombre des globules contenus dans un volume globulaire déterminé varie en fonction du volume individuel de ces globules. Or, une hématie peut être plus ou moins volumineuse et hydratée, sans que varie en valeur absolue la quantité d'eau liée à ses protéines.

Dans un volume déterminé de globules, le chiffre qui exprime l'eau liée mesurée par la méthode de CRISTOL et BENEZECH, peut varier sans que l'eau liée varie réellement dans chaque globule. Il en est ainsi par exemple, si une macrocytose s'étant installée entre deux déterminations du fait d'une surcharge globulaire en eau libre, le nombre total des globules rouges constituant le volume en étude a baissé, l'eau liée a globalement baissé dans ce volume, sans avoir subi de modification dans chaque globule considéré individuellement.

Le volume moyen des hématies doit donc être mesuré toutes les fois qu'est faite une mesure d'eau liée. Si ce volume est normal et n'a pas varié entre deux déterminations, les résultats obtenus par les mesures sont immédiatement utilisables. Il en est de même si le volume total de l'eau globulaire n'a pas varié.

Si l'une ou l'autre de ces conditions est remplie, les chiffres mesurés gardent leur valeur intrinsèque. En cas de macrocytose ou de microcytose, une correction s'impose.

LIVRE II

LES MIGRATIONS AQUEUSES

à

L'ETAT PATHOLOGIQUE

L'objet des chapitres suivants est l'étude systématique des perturbations de l'équilibre hydrique au cours de diverses circonstances pathologiques.

Successivement seront étudiés :

1° Les Etats de Déshydratation ;

2° Les Etats d'Hyperhydratation ;

3° Les Maladies Endocriniennes ;

4° Divers états pathologiques où les conditions de l'équilibre hydrique sont notablement perturbées.

CHAPITRE I^{er}

ETATS

DE

DESHYDRATATION

Dans les états de deshydratation il convient d'apprécier autant que la déperdition aqueuse proprement dite, les perturbations électrolytiques qui lui sont associées. Dans certaines circonstances les seules déviations ioniques suffisent à créer un état de déséquilibre hydrique grave (coma diabétique).

Au cours des états de déflation hydrique, l'eau mobile de l'organisme est la première éprouvée. Elle est en effet immédiatement soumise aux apports liquidiens ou aux éliminations dont les altérations sont à l'origine du désordre aqueux. Toutefois, du fait de troubles métaboliques plus profonds survenant secondairement à la faveur d'interventions diverses, toxiques en particulier, l'affinité pour l'eau des cytoplasmes cellulaires est à son tour modifiée. Le trouble de la fixation qui en résulte aggrave le déséquilibre hydrique.

Dans ce chapitre seront successivement étudiés :

- les syndromes résultant d'un défaut d'apport liquide ;
- les syndromes résultant d'un excès de déperdition aqueuse ;
- les syndromes résultant d'un trouble plus complexe.

§ I. — SYNDROMES RESULTANT D'UN MANQUE D'APPORT LIQUIDIEN

Semblables conditions sont rarement réalisées en clinique. Des études expérimentales ont cependant permis d'en préciser la physio-pathologie.

ETUDE CLINIQUE

L'observation clinique de déshydratation par manque d'eau est heureusement fort rare.

1° *Le nourrisson et le jeune enfant* sont tout particulièrement sensibles à une hydratation insuffisante. Les pédiatres sont habitués à en observer les effets: la fièvre de lait sec, résultant de l'administration d'un lait trop peu dilué est assez significative.

Dans l'ensemble, à l'âge de 2 ou 3 mois, le nourrisson ne supporte pas plus de 18 à 20 heures l'absence d'apports liquidiens. La capacité de résistance croît ensuite avec l'âge. Ces faits s'expliquent à la lumière des données physiologiques: l'enfant excrète chaque jour une quantité d'eau proportionnellement bien plus grande par rapport au poids du corps que le sujet adulte.

GAMBLE comparant de ce point de vue un enfant de 7 kgs et un adulte de 70 kgs constate que le second n'excrète que trois fois plus d'eau que le premier.

Deux faits aggravent encore le danger des privations liquidiennes chez l'enfant: le jeune organisme ne peut réduire sa diurèse au-dessous de 300 cm³ et est incapable de produire des urines concentrées (YOUNG - MAC CANCE).

Il résulte de calculs faits par GAMBLE que la masse des liquides extracellulaires serait épuisée après cinq jours de privation d'eau chez un enfant, tandis que le même résultat ne serait obtenu qu'après 10 jours chez un adulte.

2° La plus grande résistance de l'*homme adulte* explique que le manque d'eau est rarement suffisant en clinique pour aboutir à des accidents graves.

Toutefois, certaines circonstances particulières (catastrophes minières, naufrages, supplices de camps de déportation) ont révélé les manifestations cliniques du « supplice de la soif ». SAVIGNY, dans sa thèse, décrit en termes saisissants les souffrances qu'endurèrent ses camarades et lui-même sur le « radeau de la Méduse ». La plupart d'entre eux succombèrent avec des manifestations délirantes ou démentiellles. Des mineurs isolés dans une galerie ont pu résister 4 jours sans boire (Catastrophe du Bois-Mesnil).

Pendant la dernière guerre, les conditions tragiques où se sont trouvés des militaires, des déportés ou internés offrent des états de privation aqueuse une illustration émouvante. Les descriptions de Ch. RICHET, GILBERT-DREYFUS soulignent les particularités de leur tableau clinique où dominent la fièvre et les manifestations cérébrales. L'hyperthermie est considérable, le sujet est en proie tantôt à une excitation croissante, tantôt à une dépression qui rapidement fait place au coma. L'anurie est constante. Aucune publication toutefois ne fait état d'explorations biologiques susceptibles d'éclairer la physiopathologie des accidents.

ETUDE PHYSIO-PATHOLOGIQUE

De nombreuses études expérimentales ont été consacrées aux déshydratations par manque d'eau. MAC CANCE, BLACK, MAYER, YOUNG et NADAL, grâce à une expérimen-

tation minutieuse effectuée sur eux-mêmes, ont apporté sur ce point des documents de grande valeur.

Douze personnes totalement privées de boissons sont soumises à un régime assurant un équilibre calorique suffisant.

L'expérience prolongée pendant 3 à 4 jours révèle la tolérance relative de l'organisme dans ces conditions. En dépit d'un « aspect de grand malade » (visage pâle et émacié, lèvres sèches et cyanosées), le sujet n'éprouve aucune angoisse. Durant les 3 premiers jours les fonctions cardiovasculaires et rénales se maintiennent normales : la pression artérielle n'est pas modifiée malgré une deshydratation correspondant à une perte pondérale de 6 % du poids du corps. La diurèse demeure à des taux assez élevés et dépend surtout des apports salins : la quantité d'urine double en cas d'une surcharge quotidienne de 12 à 15 gr. de sel. (MAC CANCE.) La fonction glomérulaire n'est pas modifiée pendant la durée de l'expérience. Des constatations analogues ont été faites par WINKLER au cours d'expériences sur des soldats de l'armée britannique.

Ces données ainsi que celles obtenues par ELKINTON et TAFFEL en expérimentation animale ont permis de préciser le mécanisme physiopathologique des troubles qui résultent d'une privation d'eau.

1° Le bilan hydrique est évidemment déficitaire : le maintien de la diurèse, l'élévation urinaire d'électrolytes Na et Cl d'abord, puis K interviennent également dans le déficit (WINKLER). L'absorption de sucre peut en limiter l'importance grâce à l'utilisation de l'eau provenant de l'oxydation des sucres.

2° Les deux secteurs liquidiens cellulaire et extracellulaire sont conjointement intéressés dans la déperdition aqueuse. Ceci explique la tolérance initiale au manque d'eau. MACH oppose ces état de deshydratation globale aux deshydratations par manque de sel et aux deshydratations cellulaires.

L'eau ainsi soustraite à l'organisme est prélevée en majeure partie (2-3) sur la masse des liquides cellulaires tandis que l'autre partie explique la réduction des liquides extracellulaires. Le volume plasmatique n'est cependant que peu éprouvé et les signes d'hémoconcentration sont très discrets. L'hyperchlorémie est toujours modérée (KERPEL-FRONIUS).

Ces modifications s'expliquent par la mise en jeu de mécanismes osmotiques: la déperdition d'eau qui se fait aux dépens de liquides circulants restant non compensée, l'équilibre osmotique est rétabli par un transfert d'eau des cellules vers le milieu extracellulaire. La perte totale d'eau est ainsi divisée entre les deux secteurs.

Il est vraisemblable qu'au cours de tels états, l'eau mobile de l'organisme est la première intéressée, les modifications de l'eau liée n'intervenant que dans un deuxième temps sous l'influence d'interventions régulatrices plus complexes.

§ II. — SYNDROMES
RESULTANT D'UN EXCES
DE DEPERDITION AQUEUSE

Les états de deshydratation déterminés par des éliminations excessives sont mieux connus; l'observation clinique en fournit chaque jour maints exemples. L'émonctoire digestif qui, dans les conditions normales n'a qu'une part peu importante dans les éliminations aqueuses peut, à l'état pathologique, être l'objet de déperditions massives. Il n'y a pas lieu de s'en étonner si l'on songe aux importants mouvements liquidiens dont le tube gastro-intestinal est le siège et que nous rappelions précédemment. Plus rarement, des sudations excessives ou une polyurie importante sont responsables d'états analogues.

Toutefois chacune de ces circonstances mérite une analyse particulière: la composition électrolytique des liquides perdus varie en effet de l'une à l'autre et les troubles qui en résultent sont assez différents.

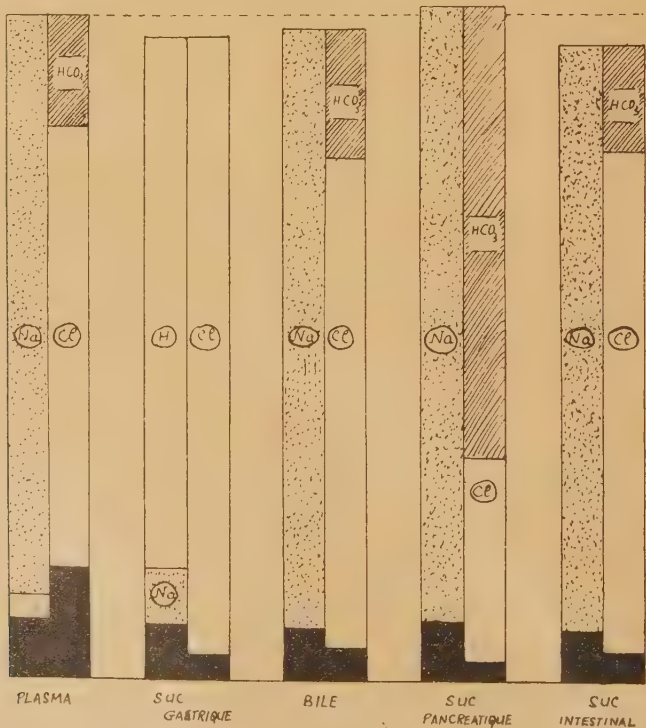
A. — DÉPERDITIONS PAR VOIE DIGESTIVE

En clinique, la cause la plus fréquente d'une deshydratation sévère est représentée par les troubles gastro-intestinaux entraînant des vomissements ou une diarrhée prolongés. Compte non tenu des enzymes, les sécrétions digestives se composent d'eau et d'électrolytes empruntés au plasma sanguin. A l'état normal ils sont réabsorbés. L'intervention de conditions pathologiques qui empêchent cette réabsorption aboutit à une soustraction progressive de liquides au compartiment extracellulaire. La masse importante que

représentent les sécrétions digestives explique la deshydratation qui s'ensuit. Leur volume quotidien à lui seul est égal au double de celui du plasma sanguin.

D'autre part les mêmes conditions pathologiques troublent en général l'absorption et les quantités de liquides éliminées normalement par voie rénale, cutanée ou pulmonaire ne sont pas remplacées. La déperdition se trouve ainsi d'autant majorée.

Il est utile de rappeler au préalable les différences de teneur électrolytique des sécrétions digestives. Plutôt que d'en donner une longue analyse nous rappelons le tableau de GAMBLE qui est très évocateur. Il convient de souligner un fait: la sécrétion gastrique est très riche en ion chlore, pauvre en sodium, tandis que ce dernier ion est abondant dans les sécrétions intestinales.



Composition électrolytique des sécrétions digestives (GAMBLE).

1° Vomissements incoercibles.

Quelles que soient les conditions d'apparition (gravidité, affection gastrique, états neuro-méningés), la soustraction en quantité abondante de liquides de l'estomac aboutit à un état de deshydratation où la carence chlorée est le facteur physiopathologique essentiel. La perte toute particulière en ion chlore conditionne des mouvements électrolytiques qui double la déperdition aqueuse d'un trouble de la répartition de l'eau entre ses divers secteurs.

L'expérimentation sur l'animal au cours de vomissements provoqués chez le chien par l'apomorphine (DRAGSTEDT et ELLIS; GLASS; AMBARD, STAHL et KUHLMANN) a permis une analyse précise des mouvements hydrochlorurés. Ces faits joints aux indications de l'observation clinique humaine permettent une interprétation logique des phénomènes:

a) la deshydratation est toujours importante et se constitue rapidement. Le tableau clinique en rend clairement compte: la sécheresse de la peau, l'aspect roti et violacé de la langue, l'hypotonie des globes oculaires, la perte de poids sont des signes communément observés. L'état de prostration qui les accompagne peut aboutir au coma (PORGES).

En clinique peu de détermination volumétriques ont été pratiquées pour chiffrer la déplétion aqueuse. Elle peut atteindre 40 % de la masse d'eau totale et intéresse essentiellement les liquides extracellulaires: la diminution du volume plasmatique s'exprime de façon habituelle par l'augmentation du taux des hématies par mm³, des protéines sériques et de la viscosité sanguine.

Les recherches expérimentales de nombreux auteurs (GAMBLE, MAC CANCE...) ont, par des mesures directes, souligné l'importance de la déperdition aqueuse des espaces extracellulaires.

b) Les modifications de la structure ionique du plasma sont essentielles. Elles ont pour origine la déchloruration que réalise la perte d'un liquide riche en chlore. Les vomis-

sements provoqués sont d'ailleurs le procédé de choix qu'utilisent les physiologistes pour réaliser une déchloruration expérimentale. BINET a ainsi montré le premier un abaissement de la chlorémie de 6 gr. 14 à 4 gr. 80 en 24 heures obtenu chez le chien dans ces conditions.

Depuis lors, de très nombreux travaux ont été consacrés à cette question. Les expériences initiales furent reprises par VAN CAULAERT et MAINGUID sans apporter de faits nouveaux. GLASS ajoute des documents anatomiques de grande valeur. AMBARD, STAHL et KUHLMANN continuent cette série d'expériences.

Les perturbations électrolytiques peuvent être schématisées ainsi :

— L'hypochlorémie résulte directement de la déperdition chlorée. Elle est parfois extrêmement prononcée. FORGES signale un cas où elle tombe à 1 gr. 2 p. 1000. La diminution du chlore tissulaire chez les malades ou animaux en expérience atteste ce déficit salin. KLINGER, MACH en ont indirectement apprécié la valeur en calculant la quantité de sel qu'il faut injecter aux malades pour assurer un nouvel équilibre chloré. (Un malade du premier auteur a retenu 85 gr. de Na Cl sur 110 gr. injectés.)

L'élimination urinaire des chlorures est conjointement diminuée. Exceptionnellement, toutefois, elle peut demeurer normale voire même augmenter. (LEMIERRE.)

— L'augmentation de la réserve alcaline est classique. elle apparaît comme le résultat d'un mécanisme correcteur destiné à éviter une perte d'eau trop considérable.

En effet, la chute du chlore sanguin exigerait pour que soit maintenue l'isotonicité des milieux liquidiens, une déperdition aqueuse énorme. L'apparition de l'alcalose l'évite en maintenant la pression osmotique élevée. Les ions Na libérés par la fuite du chlore s'unissent à CO₂ pour former des bicarbonates. La R. A peut ainsi monter jusqu'à 106 volumes CO₂ chez l'adulte (GRAHAM et MORRIS). Ces faits

s'observent même chez les achlorhydriques qui vomissent (MACH, HOLLO et WEISS). L'alcalose apparaît responsable des accidents de tétanie fréquemment notés au cours de sténoses du pylore. Son action désionisante sur le calcium est généralement invoquée; toutefois MACH remarque que ce mécanisme comporte encore bien des inconnus.

Au cours de ces états les urines sont alcalines au début puis deviennent acides (GOLLWITZ-MEYER) de façon apparemment paradoxale: ce fait s'explique par l'économie de bases que réalise l'organisme pour sauvegarder au maximum l'équilibre osmotique.

A la lumière de ces notions il est dès lors possible d'interpréter le mécanisme de la deshydratation par vomissements.

La spoliation hydrique a lieu exclusivement aux dépens des liquides extracellulaires dans les conditions habituelles. Le déséquilibre électrolytique et la baisse de pression osmotique qui en résulte a pour effet de provoquer une réduction du volume de ces liquides afin de maintenir l'isotonie. Le mécanisme correcteur ionique n'intervient en effet que dans une certaine mesure. Sa mise en jeu rend compte de la tolérance initiale.

Voici à titre d'exemple l'évolution de l'un d'entre eux : il s'agissait d'un homme de 50 ans hospitalisé pour sténose pylorique par cancer de l'antrum. A l'entrée dans le service, alors qu'il présente une hyperazotémie à 2 gr. p. 1000, une RA à 73 vol. CO₂ p. 100 et une volémie de 2 litres 485 pour un poids de 63 kg., nous trouvons les chiffres suivants:

Eau totale 805

Eau libre 402

Eau liée 403

(gr. p. 1.000 de globules)

Volume globulaire moyen: 98 μ^3

Après 2 jours de réhydratation et rechloruration massives, les indices tendent à se corriger:

Eau totale . . . 760

Eau libre . . . 488

Eau liée . . . 272

(gr. p. 1.000 de globules)

Volume globulaire moyen: 97 μ^3 .

Trois jours plus tard, l'état est très amélioré, l'azotémie à 0 gr. 60, la RA 58 %, la volémie à 4 litres 170. A ce moment:

Eau totale . . . 680

Eau libre . . . 509

Eau liée . . . 171

(gr. p. 1.000 de globules)

Volume globulaire moyen: 92 μ^3 .

Les fluctuations de la charge hydrique des hématies sont tout à fait significatives: l'hydratation globale est très augmentée à l'entrée et l'on observe une réduction progressive de cette surcharge aqueuse, parallèle à l'amélioration des autres signes.

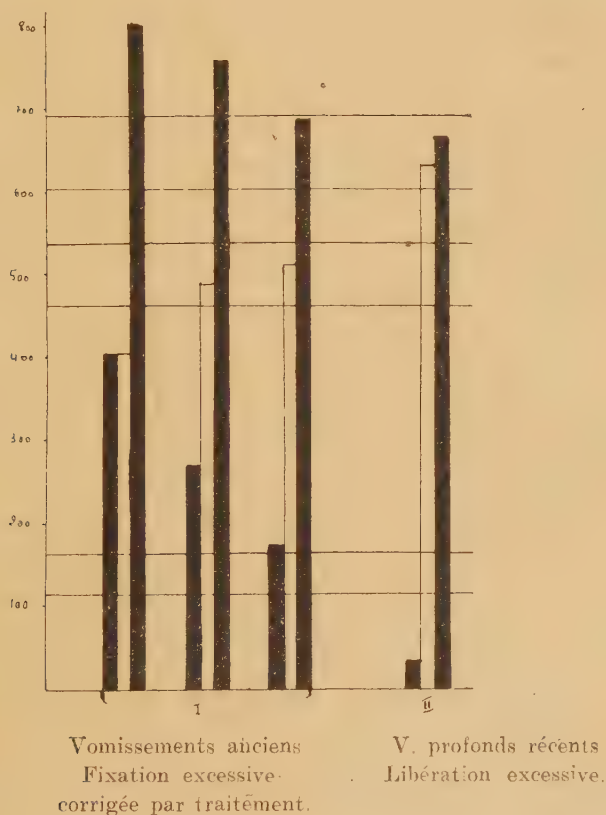
L'étude de la répartition de l'eau globulaire met en évidence une augmentation inattendue de l'eau liée aux protéines globulaires tandis que l'eau libre est fortement abaissée. Sous l'effet du traitement les index reviennent à la normale.

Dans d'autres cas de vomissements incoercibles des modifications analogues sont enregistrées:

		EAU TOTALE	EAU LIBRE	EAU LIÉE	VOLUME GLOB.
R	Sténose pylore . . .	727	411	316	87
B	Sténose pylore . . .	732	485	247	89
D	Péritonite	703	466	237	85

En cas de vomissements récents, c'est au contraire une libération hydrique excessive qui a lieu.

L'eau globulaire au cours de déshydratations par vomissements



Les cellules acquièrent donc dans ces circonstances une affinité plus grande pour l'eau qu'elles incorporent dans leurs molécules protéiques. Il est vraisemblable qu'à la base de ce phénomène intervient un processus cellulaire toxique.

Il existe en effet dans ces états une désassimilation azotée tissulaire dont l'expérimentation apporte la preuve. L'observation attentive de chiens déchlorurés a permis à GLASS de vérifier l'existence d'un bilan azoté négatif au début (chez

un chien pendant 3 jours de déchloruration, 13 grammes d'azote avaient été éliminés tandis que 2 grammes seulement avaient été absorbées).

MACH dans un cas exceptionnel observé en clinique a fait des constatations analogues. La rétention uréique rapide interdit la plupart du temps l'étude du bilan azoté.

La hausse de l'azotémie si communément notée est en effet un témoin fidèle de la désassimilation azotée. Elle a lieu malgré l'intégrité anatomique du parenchyme rénal que confirment les examens anatomiques dans les conditions expérimentales.

Seul intervient un trouble fonctionnel du rein lié à la réduction du volume du sang circulant et à l'insuffisance de filtration glomérulaire qui s'ensuit. L'urée produite en abondance ne peut être éliminée correctement. Ainsi s'explique cette « azotémie par manque de sel » que de nombreux auteurs ont étudiée depuis les premiers travaux de BLUM.

2° *Diarrhées profuses*

Les états de deshydratation résultant de diarrhées importantes sont assez comparables aux précédents. Leur connaissance est fort ancienne puisque dès 1831 W.-B. O'SHAUGNESSY en décrivait les traits principaux. C'est à partir d'un tel cas que BLUM en 1928 édifie la théorie de l'azotémie par manque de sel.

Toutefois l'exsiccose réalisée dans ces circonstances est rapidement très importante et plus mal tolérée.

1° La spoliation hydrique est plus massive qu'au cours de vomissements incoercibles. Non seulement l'eau ingérée et celle des sécrétions gastriques sont détournées du cycle normal mais la masse importante des liquides intestinaux est elle aussi rejetée. On sait que dans le seul intestin, plus de 4 litres de liquides sont ainsi déversés chaque jour et normalement réabsorbés.

Au total, ce sont donc des quantités extrêmement abondantes de liquides qui peuvent ainsi être soustraites à l'organisme au cours d'états diarrhéiques graves.

2° Le déséquilibre ionique est également très notable. Normalement l'élimination quotidienne de Cl Na par les fecès est très faible (24 mgrs) : le chlore alimentaire, les chlorures des sucs digestifs sont réabsorbés dans le tube digestif. En cas de diarrhée, les conditions de réabsorption étant perturbées, les selles peuvent assurer une déperdition saline de 4 à 5 grammes par jour. D'importants travaux ont, après BLUM, affirmé la valeur de la carence chlorée ainsi produite: tous soulignent les effets remarquables, de la rechloruration: bien peu toutefois mettent en évidence une hypochlorémie réelle que masque la réduction de volume des liquides extracellulaires. Il faut de ce point de vue citer les observations de CAROLI, ADEOUD, MOCHON, MERKLEN et GOUNELLE, HEGLER, ENGEL.

L'importance de ces troubles est d'autant plus grande que ne peuvent intervenir dans ces conditions des échanges ioniques correcteurs du déséquilibre osmotique. La perte par les sécrétions intestinale et pancréatique de quantités égales de chlorures et bicarbonates entraîne en effet une baisse concomittante du taux des anions et cations des liquides extracellulaires.

De cet ensemble de perturbations résulte une deshydratation profonde dont les caractères sont très voisins de celle réalisée par des vomissements. Ses conséquences de désassimilation azotée tissulaire sont identiques et l'état de déséquilibre aqueux affecte également les deux secteurs liquidiens; à la diminution de l'eau mobile s'associe un trouble de la fixation caractérisé par une affinité hydrique plus grande des protéines cellulaires.

Ainsi chez un homme de 38 ans atteint de diarrhée profuse par intoxication alimentaire les index d'hydratation des hématies sont significatifs:

Avant tout traitement:

Eau totale . . . 727

Eau libre 458

Eau liée 269

(grs p. litre de globules)

Volume globulaire moyen: 91 μ^3 .

Dix jours plus tard, après guérison:

Eau totale . . .	675
Eau libre	471
Eau liée	204

(grs p. litre de globules)

Volume globulaire moyen: $90 \mu^3$.

3° *Fistules opératoires.*

De façon plus rare une fistule digestive opératoire est à l'origine d'une déperdition aqueuse assez importante pour créer un état de deshydratation grave par un mécanisme semblable aux précédents.

Les rares cas étudiés de ce point de vue ont révélé une diminution du volume sanguin circulant avec élévation du taux des protéines plasmatiques. Cette deshydratation doit être rendue responsable de l'anurie passagère et du collapsus vasculaire observé au cours de tels états. (LOUYOT.)

Il s'associe à ces troubles une perte d'électrolytes que l'hypochlorémie habituelle met en évidence. LOUYOT chez une femme atteinte d'une fistule biliaire postopératoire, a observé au 24^e jour d'évolution, semblable carence chlorée qui fut améliorée par une thérapeutique chlorurée. Cet auteur a calculé, d'après des chiffres donnés par JACOBSON, que sa malade avait perdu pendant cette période de trois semaines 129,6 gr. de Na Cl et 6,72 gr. KCl.

B) DÉPERDITIONS PAR VOIE CUTANÉE

Des sudations abondantes ne sont que rarement l'origine de troubles cliniques; la faible teneur en chlore des sueurs (2 gr. p. 1.000) rend compte de ce fait. Cependant, dans certaines circonstances particulières, ces pertes deviennent suffisantes pour donner lieu à des manifestations pathologiques. Ces notions sont largement développées dans le livre de MACH et nous n'en donnons ici qu'un aperçu d'ensemble.

— *Les observations* faites chez des sujets que leur profession expose à des sudations abondantes (mineurs, chauffeurs de paquebots) ou chez des touristes de haute montagne, apportent quelques documents instructifs.

Tous les auteurs (COHNHEIM, MOSS, HALDANE, TALBOTT-MICHELSSEN, Mc EWEN) notent l'inefficacité sur la sensation de soif de boissons non salées et l'apparition dans ces conditions de crampes musculaires particulièrement violentes à la face et aux extrémités. MAC CANCE a étudié les effets de sudations provoquées abondantes chez des sujets hydratés à volonté mais privés de sel (perte de 800 cm³ de sueurs chaque jour pendant plus de 10 jours). « C'est tout d'abord une perte de goût pour les aliments et les cigarettes, une perte de l'odorat, puis l'apparition de nausées et de douleurs abdominales diffuses. Ensuite le caractère change, le sujet devient apathique, le pouls petit, bien que la pression soit inchangée, le poids s'abaisse et finalement il apparaît, comme chez les mineurs des crampes musculaires du plancher de la bouche et des extrémités. La soif, chose curieuse, n'est pas intense. La diurèse se maintient entre 1 et 2 litres. » (MACH.)

, Dès la reprise d'aliments salés, ces troubles disparaissent rapidement.

— *L'interprétation* de ces faits s'éclaire à la lumière des données biologiques.

Certains mineurs perdent au cours de leur travail plus de 15 litres de sueurs par jour, d'où l'élimination quotidienne d'environ 30 gr. de Na Cl. KESTNER estime à 15-18 gr. la perte de Na Cl en 24 heures après une ascension au soleil (in MACH). Après 10 jours de sudations provoquées, un sujet observé par MAC CANCE a perdu par la peau 14 gr. 69 de chlore et une quantité un peu moindre de sodium.

La déperdition aqueuse se double donc d'une perte de ClNa qui aggrave le désordre hydrique, en éprouvant plus spécialement les liquides des espaces lacunaires et circulatoire. MAC CANCE a ainsi pu mesurer la diminution des liquides extracellulaires qui dans un cas se chiffre à 31200 (131,5 à 101,3).

On conçoit dès lors que des apports liquidiens déchlorurés rapidement éliminés par de nouvelles sueurs et par les urines entraînent une perte additionnelle d'électrolytes qui n'étant pas compensée augmente d'autant le déséquilibre aqueux.

C'est donc là encore l'eau mobile de l'organisme qui fait les frais de la déperdition.

Peut être un trouble secondaire de la fixation de l'eau est-il associé, la désintégration azotée mise en évidence par MAC CANCE au cours de tels états pouvant être responsable de perturbations de l'affinité pour l'eau des molécules protéiques cellulaires.

De toute façon, une conclusion thérapeutique s'impose: c'est la nécessité de donner à tout sujet exposé à des sudations abondantes, des boissons salées ou mieux des liquides spécialement préparés, tels celui proposé par STEWARD (chlorure de Na, 5 gr.; citrate de K, 5 gr.; phosphate de Na, 0.50; bicarbonate de Na, acide citrique, saccharine et essence de citron).

C) DÉPERDITION PAR VOIE RÉNALE

Toute polyurie excessive devrait entraîner un déséquilibre aqueux notable du fait de la déperdition chlorée qui lui est associée. En fait, les circonstances cliniques habituelles n'offrent qu'exceptionnellement l'occasion d'observer de tels états. Aussi ces faits ne sont-ils que rappelés ici.

Les pertes hydrosalines sont en général compensées lorsque survient une polyurie en pathologie humaine; il en est

de même chez les sujets qui, involontairement, se soumettent à de véritables épreuves de polyurie provoquée, les grands buveurs de bière par exemple (MACH).

Exceptionnellement toutefois, des conditions particulières de privation saline peuvent entretenir au cours de tels états une deshydratation grave de l'organisme. Les expériences de polyurie provoquée (GLATZEL, REGNIER, KUNSTMANN) sur lesquelles nous reviendrons ultérieurement, ont abouti à la production d'un état voisin du diabète insipide.

§ III. — SYNDROMES *RESULTANT D'UN TROUBLE COMPLEXE*

1° ACIDOSE DIABÉTIQUE

La deshydratation qui accompagne les états d'acidose diabétique est actuellement bien connue et la part prépondérante de la réhydratation dans le traitement du coma diabétique n'est mise en doute par personne. Les modifications ioniques considérables observées en ces circonstances rendent parfaitement compte des perturbations de l'équilibre hydrique. Indépendamment des troubles du métabolisme glucidique se constitue une véritable maladie seconde à point de départ exclusivement humoral, et dont l'existence explique certaines évolutions fatales, paradoxales en apparence, alors que l'équilibre glucidique paraît rétabli.

Dès 1874, HILTON FAGGE avait souligné l'influence favorable du chlorure de sodium dans un cas de coma diabétique, mais il faut attendre les travaux de BLUM (1928) pour que de tels faits soient appréciés à leur juste valeur. Au cours des dernières années, des travaux d'ATCHLEY et LOEB, de MACH et ses collaborateurs, de l'école de BOULIN, ont apporté des précisions sur la physiopathologie de la deshydratation au cours de l'acidose diabétique et ont permis d'en donner une interprétation correcte.

Les déterminations volumétriques (ODIER), l'étude des bilans hydriques et électrolytiques a permis de préciser les modalités de cette deshydratation,

Que se passe-t-il en effet au cours du coma diabétique ?

a) *L'organisme est l'objet d'une perte simultanée d'eau et d'électrolytes, l'une se trouvant aggravée par l'autre.*

L'influence de la polyurie, toujours importante dans les jours qui précèdent l'installation du coma, associée à une diminution habituelle des apports hydriques en cette période n'est pas négligeable en elle-même. Elle ne saurait toutefois justifier l'ampleur de la deshydratation qui relève surtout du déséquilibre ionique.

La déperdition chlorurée sodique paraît l'élément fondamental. Après GAMBLE, MACH a bien insisté sur cette dernière. Comme le souligne ce dernier auteur, la perte de Cl Na est difficilement mise en évidence car les malades échappent habituellement au contrôle médical pendant la période d'élimination chlorée excessive. Toutefois plusieurs observations faites en des circonstances particulières mettent en évidence cette déperdition de sel par les urines.

MEYER-BISCH observant un diabétique qui fit en un mois plusieurs récidives de coma a noté quotidiennement les éliminations de Cl Na : dans la semaine précédant le coma il assiste à une perte importante de sel qui se chiffre chaque jour entre 15 et 20 grammes pour faire place à une hypochlorurie subite quand apparaît le coma.

ATCHLEY, LOEB, RICHARDS, BENEDICT et DRISCOLL privant d'insuline des diabétiques graves, ont également observé un bilan chloruré sodique déficitaire.

Chez deux malades dans des conditions semblables, ils notent une déperdition rapide des ions Cl et Na dès l'interruption du traitement. Elle est chaque jour chez l'un d'eux de l'ordre de 1 gr. 70 de Na et de 1 gr. 82 de Cl .

L'étude des bilans électrolytiques au cours du coma et pendant son traitement permet d'objectiver une rétention d'ions Cl et Na et donc d'apprécier indirectement la perte initiale liée à l'acidose diabétique. Dans un cas récent, minutieusement étudié par H. C. PLATTNER et R. S. MACH, il y eut récupération en 6 jours de 18 gr. de chlore et de 10 gr. 8 de sodium.

L'interprétation pathogénique de cette déperdition chlorurée sodique liée à l'acidose diabétique n'est pas univoque. MACH en a récemment donné une heureuse mise au point. Le rôle de la polyurie et de la glycosurie ne saurait être totalement négligé : ces deux facteurs sont en effet responsables d'une élimination accrue de Na Cl. Expérimentalement, FANCONI a observé des hypochlorémies à la suite d'injections veineuses massives de sérum glucosé. L'insuline ne paraît pas avoir d'action sur les mouvements chlorurés : une interruption brusque du traitement insulinique chez un diabétique n'entraîne aucune modification d'excrétion de Na et Cl.

En fait, le facteur essentiel de la déchloruration paraît être l'acidose elle-même ; son mécanisme d'action est toutefois loin d'être élucidé ; l'élimination excessive par les urines de radicaux acides entraîne une certaine quantité de bases fixes. « Mais la quantité de bases sacrifiées pour l'excrétion des acides cétoniques est beaucoup plus petite que celle qui est excrétée avec du Cl. Il y aurait donc du NaCl éliminé pour une autre raison » (MACH). L'acidose agit-elle directement sur l'élimination de l'eau ? HOFF tend à le croire, mais cette hypothèse née de considérations surtout théoriques ne saurait rendre compte de l'importante déshydratation au cours du coma diabétique. L'explication de la déperdition chlorurée en ces circonstances comporte encore bien des lacunes.

A côté de cette perte d'ions Na et Cl, l'acidose diabétique s'accompagne d'une élimination excessive d'ion potassium. Signalée en 1933 par ATCHLEY et ses collaborateurs, elle fut longtemps négligée. Elle permet cependant d'apprécier indirectement l'appauvrissement du secteur liquidien intracellulaire. On ne peut habituellement évaluer les pertes de K avant le coma mais la mesure par des bilans de la quantité de K récupéré pendant le traitement permet d'en donner l'ordre de grandeur. DANOWSKI et PETERS ont ainsi montré des rétentions de 8 à 20 gr. de potassium. PLATTNER et MACH obtiennent le chiffre de 15 gr. 3 dans un cas. Les

observations de STEPHENS, celles de WEISSBERG, notent des résultats voisins.

Sous quelle influence le potassium est-il soustrait au compartiment cellulaire pour s'éliminer par les reins au cours du coma diabétique ? Peut-être la glycogénolyse favorise-t-elle la mobilisation et la perte de l'ion K (ATCHLEY). Mais la nécessité de l'isotonie liquidienne dans l'organisme paraît la condition première. Lorsqu'augmente la concentration en ions hydrogènes, a lieu une réduction des équivalences basiques des protéines (GAMBLE). Il en résulte un déséquilibre entre phosphates organiques et inorganiques au profit de ces derniers. Ceux-ci étant diffusibles, quittent la cellule avec pour conséquence une fuite du cation K .

GUEST et RAPOPORT étudiant la structure chimique des hématies au cours de l'évolution d'une acidose diabétique traitée ont donné une illustration remarquable de ces faits concernant les cellules sanguines.

b) Quoi qu'il en soit la conjonction des divers facteurs précédents aboutit à un état de deshydratation extrêmement sévère au cours du coma diabétique.

La deshydratation dépendant essentiellement des mouvements hydrochlorurés, affecte au premier chef le secteur d'eau mobile de l'organisme. Les deux compartiments cellulaire et extracellulaire sont également intéressés par la déperdition liquidienne : du fait de la perte simultanée d'eau et d'électrolytes, la concentration de ceux-ci n'est pas modifiée ; aucune attraction ne saurait dès lors être exercée sur l'eau extracellulaire par les cellules, comme dans certaines carences chlorées étudiées précédemment. Le secteur extracellulaire n'est pas seul à faire les frais de la déperdition aqueuse. La perte de poids, importante et rapide, observée dans ces cas, souligne la réalité de cette deshydratation globale,

La deshydratation extracellulaire est la moins bien tolérée du point de vue clinique; elle peut parfois, à elle seule, atteindre 5 ou 6 litres (E. MACH et R. S. MACH), elle est alors responsable d'un état de collapsus circulatoire grave avec tachycardie, chute de la pression artérielle; elle se traduit d'autre part par des signes d'hémoconcentration évidents (PLATTNER). Le chiffre des hématies mesuré par millimètres cubes est supérieur à la normale de même que le taux des protéines plasmatiques. Il est important de noter que la natrémie et la chlorémie restent à des valeurs voisines de la normale. Ce dernier point, évident si l'on se rapporte à l'exact enchaînement des faits, explique pourtant que l'importance de la déchloruration fut longtemps méconnue dans ces états:

La perte d'eau intracellulaire, au contraire, n'a pas de conséquences cliniques manifestes. Une perte de 2 à 3 litres comme dans l'observation de PLATTNER et MACH est peu sensible pour une masse hydrique évaluée à 50 % du poids du corps.

Les relations qui existent entre la déperdition de K cellulaire et la kaliémie sont difficiles à interpréter. Pendant la phase d'acidose le taux du potassium sérique n'est pas influencé car le K perdu est immédiatement éliminé par les urines. Au cours de la phase de correction thérapeutique le besoin des cellules en ion K entraîne une hypokaliémie d'observation banale. La kaliémie tend à s'abaisser dès les premières heures après l'institution du traitement. Fréquemment, le taux de K tombe aux environs de 120 mgr. par litre, sans donner lieu à des manifestations cliniques (MACH, MACH, DELLA SANTA et PLATTNER). Tout au plus observe-t-on des altérations électrocardiographiques discrètes (léger aplatissement de l'onde T) et l'apport alimentaire suffit en général pour rétablir l'équilibre.

Assez exceptionnels sont les cas de paralysies par hypokaliémie signalés au cours du traitement du coma diabétique (HOLLER, NICHOLSON et BRANNING, FRENKEL GROEN et WILLEBRANDS, LOGSDON et Mc GAVACK). MACH, souli-

gnant la rareté de ces faits, admet « l'existence entre le K cellulaire et le K extracellulaire, d'un mécanisme régulateur dont la nature nous échappe encore ».

Alors que ces mouvements de l'eau mobile de l'organisme paraissent actuellement bien connus au cours de l'acidose diabétique, on ignore tout encore du sort de *l'eau liée* à la structure intime des composants cytoplasmiques cellulaires. Il est certain que la détermination des index d'eau libre et d'eau liée des hématies doit apporter dans ce sens des renseignements appréciables. Les résultats que nous avons nous-mêmes obtenus sont trop fragmentaires pour qu'il soit actuellement possible d'en faire état.

Les conséquences thérapeutiques qu'implique l'existence du déséquilibre hydrominéral dans le coma diabétique sont fondamentales. A côté de l'insulinothérapie, s'impose une administration massive d'eau et de sel sous forme de solutions de ClNa isotoniques. Quant à l'adjonction quotidienne de 5 à 8 grammes de KCl per os, elle paraît utile pour prévenir les accidents possibles d'hypokaliémie. Sous l'influence du traitement le stock liquidien se reconstitue et, selon une observation de MACH et PLATTNER, la masse hydrique extracellulaire paraît se rétablir la première.

2° DÉSÉQUILIBRE HYDRIQUE DES ASCITIQUES PONCTIONNÉS

Les mouvements aqueux succédant aux ponctions d'ascite ont donné lieu à des interprétations diverses.

Pour les uns, un nouvel appel d'eau vers le péritoïae est responsable d'un transfert d'eau lacunaire dans le système vasculaire aboutissant à une dilution sanguine: c'est l'opinion de KERPEL-FRONIUS, de VILLARET et BERNARD. Ces derniers auteurs ont en effet noté un abaissement des protéines plasmatiques.

D'autres auteurs (MACH et SCICLOUNOFF) pensent que, tout comme dans les ascites expérimentales, la carence chlorée est l'élément essentiel. La perte de chlore ayant

pour conséquence une anhydrémie et un transfert d'eau vers les cellules. Toutefois, il n'est pas noté d'élévation de l'urée sanguine, fait que MACH explique par la lenteur de constitution du déséquilibre électrolytique qui ne serait ainsi pas nuisible à l'équilibre cellulaire.

Nous avons étudié l'eau des hématies chez des ascitiques ponctionnés dans deux conditions: 3 malades ont été soumis après ponction à un régime déchloruré et des injections de diurétiques mercuriels, 3 autres au contraire ont été maintenus à un régime hydrochloruré normal, associé au régime hyperprotidique.

Premier groupe: Chez les malades privés de sel, nous avons observé quelques malaises, avec asthénie importante. Les fluctuations hydriques des hématies ont été concordantes dans les 3 cas. Dans les jours qui suivent l'évacuation, l'hydratation globale augmente nettement, l'eau libre reste à des chiffres moyens ou aux limites supérieures de la normale, l'eau liée s'élève légèrement. Ces faits paraissent confirmer la possibilité d'un transfert d'eau intracellulaire.

Dans 2 des 3 cas, les sujets étant remis à un régime normal, l'un d'eux (CB. II) subissant même une nouvelle ponction, les modifications d'hydratation globulaire se sont corrigées.

Ob. I. — G., Louise. — Cirrhose avec insuffisance hépatique grave, évacuation d'ascite de 12 litres.

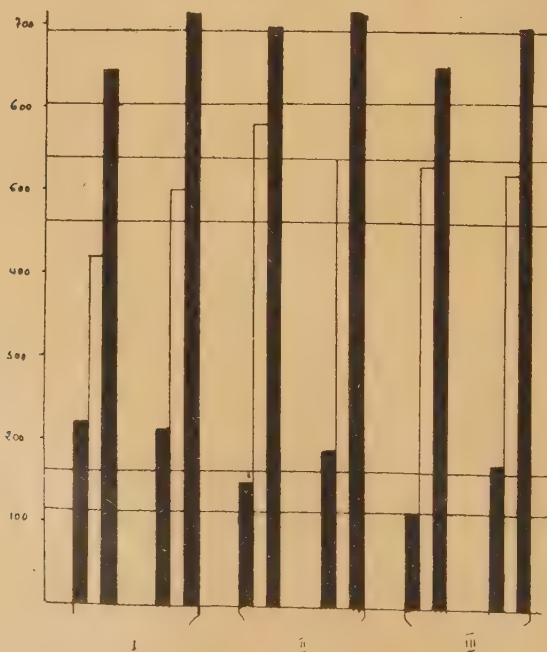
	EAU TOTALE	EAU LIBRE	EAU LIÉE	VOL. GLOB.
Avant	642	420	222	90
Régime sans sels 5 jours .	713	500	213	88
Après reprise régime salé	622	500	122	92

OB. II. — A... — Cirrhose de Laënnec. Evacuation d'ascite de 10 litres à 2 reprises.

	EAU TOTALE	EAU LIBRE	EAU LIÉE	VOL. GLOB.
Avant	697	547	150	91
2 j. apr. régime sans sel .	719	536	183	
Reprise régime salé	668	502	166	92
Après 2 ^e ponction	615	462	153	92

OB. III. — V... Polycarpe. — Cirrhose éthylique. Evacuation de 8 litres d'ascite.

	EAU TOTALE	EAU LIBRE	EAU LIÉE	VOL. GLOB.
Avant	648	531	117	95
Après	690	522	168	93



Variations de l'eau globulaire chez les ascitiques ponctionnés soumis à un régime déchloruré.

Deuxième groupe : Chez les malades maintenus à une chloruration normale associée dans 2 cas à un régime hyperprotidique, les modifications observées sont différentes.

Après évacuation de l'ascite, la charge aqueuse des hématies diminue, cette chute se faisant surtout aux dépens de la fraction d'eau liée aux protéines. Celle-ci est initialement très élevée dans les 3 cas qui comportaient une insuffisance hépatique grave.

			EAU TOTALE	EAU LIBRE	EAU LIÉE	VOL. GLOB.
OB. I	M ^{me} A...	Avant	729	520	209	95
		Après	694	506	188	91
OB. II	M. P...	Avant	723	400	323	94
		Après	637	430	207	92
OB. III	M ^{me} B...	Avant	772	430	342	90
		Après	740	450	290	90

Nous pensons que les désordres aqueux n'affectent pas un sens constant chez les ascitiques ponctionnés. Dans des conditions de régime inchangé, la déperdition aqueuse est vraisemblablement globale, intéressant les 2 secteurs liquidiens cellulaire et extracellulaire (notons la sensation de soif souvent accusée par les malades). Au cas où le régime et les diurétiques augmentent les pertes salines, les mouvements d'eau affectent surtout les liquides extracellulaires qui s'appauvrissent tandis que le compartiment cellulaire réalise un gain notable.

CHAPITRE 2^{me}

ETATS D'HYPERHYDRATATION

Dans ce chapitre seront étudiées les perturbations aqueuses et les anomalies de la répartition hydrique dans l'organisme au cours d'un certain nombre d'états qui s'accompagnent habituellement d'une surcharge hydrique cliniquement manifeste; les syndromes endocriniens, objet d'un chapitre spécial, en seront toutefois exclus.

Le œdèmes, manifestations essentielles des syndromes hydropigènes, traduisent l'inflation liquidienne extracellulaire, l'eau mobile de l'organisme participe seule à leur production, dont le mécanisme sera envisagé.

Mais il importe également de tenir compte de l'état des combinaisons entre l'eau et les constituants cytoplasmiques des cellules. Des anomalies de ces complexes sont susceptibles d'intervenir et leur méconnaissance est à l'origine d'interprétations physio-pathologiques erronées et d'échecs thérapeutiques.

§ A. — *PHYSIOPATHOLOGIE GÉNÉRALE*

DES ŒDÈMES

Au préalable, il convient de rappeler dans leur ensemble, indépendamment de toute condition étiologique, les mécanismes responsables de l'inflation des liquides interstitiels.

Lorsque l'hydratation des tissus est normale, il y a lieu de considérer un double équilibre biologique :

- l'équilibre osmotique lié à la teneur en cristalloïdes des masses liquidiennes qui représentent l'eau mobile de l'organisme. L'isotonie de ses divers secteurs, rendue possible par la grande diffusibilité des ions Cl et Na, est la condition indispensable à cet équilibre.
- l'équilibre entre la pression oncotique des protéines du sérum qui tend à faire entrer l'eau tissulaire dans les vaisseaux et la pression mécanique du courant sanguin qui tend à faire passer l'eau du sang dans les tissus.

Cette conception repose sur le fait qu'à l'état normal, les capillaires se comportent comme une membrane semi-perméable laissant passer l'eau et les cristalloïdes, mais retenant les molécules d'albumine.

Il est dès lors possible de concevoir plusieurs mécanismes de production des œdèmes, résultant de la rupture de l'un ou l'autre de ces équilibres.

1° RUPTURE DE L'ÉQUILIBRE OSMOTIQUE

DES CRISTALLOIDES DU PLASMA

ET DU LIQUIDE INTERSTITIEL

Une rétention chlorurée sodique se produit-elle ? Le Na Cl en excès dans le sang se déverse dans les tissus, entraînant de l'eau dans la proportion qui correspond à l'isotonie.

WIDAL, le premier, a souligné l'importance de ce facteur. Le rein étant la voie d'élimination normale du Na Cl, c'est à une imperméabilité élective de cet organe pour le chlorure de sodium qu'est finalement rapporté l'œdème dans ces conditions. En fait, il y a sans conteste une anormale élimination de Na Cl au cours des œdèmes; les recherches de WIDAL et ses élèves sont sur ce point particulièrement significatives; les épreuves pratiquées sur leurs malades sont trop connues pour que nous y insistions, leurs résultats se résument à cette formule: l'œdémateux soumis à l'administration de sel après une période de régime déchloruré, retient plus de sel que le sujet normal pendant la phase où s'équilibre son bilan chloruré sodique. Ce trouble de l'élimination a été confirmé par de très nombreux travaux.

Toutefois, ce facteur de rétention chlorurée sodique ne saurait être considéré comme un élément exclusif de la production d'œdème. Il est bien connu qu'une insuffisance rénale grave, voire absolue comme dans l'anurie, peut évoluer sans œdème. Enfin, LICHTWITZ a publié des observations où une importante rétention hydrique coexistait avec une déplétion saline.

2° RUPTURE DE L'ÉQUILIBRE

PRESSION ONCOTIQUE - PRESSION MÉCANIQUE

Tout déséquilibre entre ces deux forces aboutit à la production d'œdème. De façon schématique et artificielle, il est possible d'analyser les facteurs d'un tel déséquilibre.

a) *Augmentation de la pression mécanique*

Toute élévation de la pression veineuse compensant la force d'attraction des protéines pour l'eau tissulaire, favorise la rétention aqueuse interstitielle. Nous aurons l'occasion de voir qu'en cas de stase chez les cardiaques, ce phénomène n'est pas négligeable. Il convient de remarquer que seules importent les variations de la pression veineuse; la pression artérielle n'intervient pas. L'hypertension artérielle ne provoque pas d'œdèmes; en effet la tension intracapillaire n'est pas influencée par les modifications de la pression artérielle alors qu'elle suit étroitement celles de la pression veineuse.

b) *Diminution de la pression oncotique des protéines*

L'hypoprotéïnémie est communément observée au cours des syndromes hydropigènes. Partant de la conception de STARLING, EPSTEIN dès 1917 émit l'hypothèse que la baisse de la pression oncotique résultant de l'hypoprotéïnémie a pour conséquence l'œdème. Ce fut le point de départ d'une série de recherches (GOWAERTS, SCHADE et CLAUSSEN, CHABANIER et LOBOCNELL...) qui, tout en la complétant, confirmèrent l'importance de ce nouveau facteur.

La mesure directe de la pression oncotique de sérum à l'aide de dispositifs osmométriques spéciaux utilisant des membranes de collodion strictement imperméables aux protéines, met en évidence l'abaissement habituel de cette pression chez l'œdémateux. Les chiffres obtenus sont toujours inférieurs à la normale qui, rappelons-le, est de l'ordre de 35 à 40 cm. d'eau.

L'hypoprotéïnémie, origine de ces modifications, porte essentiellement sur le taux de la sérum-albumine, les globulines demeurant généralement normales. La baisse du rapport sérine-globuline est donc le témoin de la diminution de la pression oncotique. Cette chute du taux des protéines sériques peut être le fait de processus divers habituellement intriqués.

- *un trouble primitif du métabolisme protidique* auquel participe, outre le foie, un système hormonal complexe. L'insuffisance de formation des protéines est dans ces conditions l'élément dominant.
- *une perméabilité anormale des capillaires aux protéines sanguines.* Cette dernière électivement localisée aux appareils glomérulaires rénaux, réalise un véritable diabète albuminique et s'observe, comme nous le verrons, au cours de certaines néphropathies.

Mais la fuite des albumines hors du courant sanguin relève plus souvent d'un trouble capillaire plus général auquel participe les altérations de divers organes.

Il y a donc chez les œdémateux une modification plus ou moins importante de la perméabilité des capillaires modifiant les équilibres ioniques de type DONNAN entre sang et liquide lacunaire et responsable de l'inflation liquidienne interstitielle.

Tels sont rapidement esquissés les principaux facteurs susceptibles d'intervenir dans la formation des œdèmes.

La complexité du problème résulte de leur intrication habituelle.

Mais dans les états d'hyperhydratation de l'organisme, l'infiation liquidienne extracellulaire ne constitue qu'un des éléments. La rétention aqueuse affecte-t-elle également le compartiment cellulaire ? C'est là un problème important et riche de conséquences théoriques et pratiques.

Il est vraisemblable qu'à côté de surcharges aqueuses cellulaires réelles peuvent évoluer parallèlement à l'œdème de véritables exsiccoses cellulaires intéressant l'eau libre des cellules.

D'autre part l'état de l'eau fixée sur les constituants cytoplasmiques ne paraît pas négligeable. Des travaux déjà anciens de HULSE, de MAYER, SCHAEFFER et TERROINE ont fait entrevoir la possibilité d'une rétention aqueuse de cette nature.

Les lignes qui vont suivre ont pour but l'analyse, au cours de divers syndromes hydropigènes :

- de la rétention aqueuse extracellulaire et de la part respective des facteurs qui interviennent dans sa production ;
 - de l'état d'hydratation des cellules elles-mêmes tel qu'il peut se concevoir à la lumière de l'étude de l'eau des cellules sanguines.
-

§ B. — ETATS D'INSUFFISANCE CARDIAQUE

La surcharge aqueuse s'extériorise rapidement en cas de décompensation cardiaque, par l'apparition d'œdèmes. Des déterminations volumétriques précises ont montré l'extrême précocité de la rétention aqueuse extracellulaire au cours de ces états.

1° L'INFLATION LIQUIDIENNE

EXTRACELLULAIRE

Cette rétention aqueuse existe bien souvent longtemps avant toute manifestation clinique. Elle est toujours importante ainsi qu'en attestent les nombreuses recherches qui lui furent consacrées.

Après les mensurations initiales de CRANDALL et ANDERSON, BRODIE, BRAND et LESHIN, en 1939, ont évalué le volume des liquides extracellulaires de deux cardiaques œdémateux, à 32,2 litres chez l'un (39,4 % du poids du corps) et à 37,4 litres chez l'autre (52,5 % du poids).

La même année, MOLENAAR et ROLLER consacrent également un travail à l'examen du liquide extracellulaire de malades atteints de cardiopathie accompagnée d'œdèmes. Ces auteurs remarquent qu'après traitement et disparition des œdèmes, le taux des volumes extracellulaires demeure supérieur à la proportion normale indiquant la persistance d'une infiltration des parenchymes. Ils soulignent la valeur relative de la méthode colorimétrique en période d'anasarque du fait de la pénétration probable de sulfocyanure dans les cellules.

Plus récemment, divers travaux ont confirmé ces données:

1° En Suisse, ODIER (1948) apporte les résultats de ses mesures chez quelques asystoliques présentant des œdèmes: dans tous les cas le volume des liquides extracellulaires est fortement augmenté. Nous donnons à titre indicatif les chiffres donnés par l'auteur.

- 1^{er} CAS: poids, 53,5 kg.; L. E., 25,4 litres (47,6 % du poids)
- 2^e CAS: poids, 70 kg.; L. E., 29,1 litres (41,6 % du poids)
- 3^e CAS: poids, 88,5 kg.; L. E., 30,6 litres (34,6 % du poids)
- 4^e CAS: poids, 71,7 kg.; L. E., 37,2 litres (51,9 % du poids)
- 5^e CAS: poids, 120,9 kg.; L. E., 48,3 litres (39,9 % du poids)

ODIER a en outre étudié les variations volumétriques sous l'effet des thérapeutiques digitalique ou diurétique mercurielle: le niveau des liquides extracellulaires s'abaisse dans des proportions variables: 3 litres en moyenne après administration de digitaline, théobromine, 4 litres 5 en moyenne avec les diurétiques mercuriels. L'action plus marquée de ces derniers produits est attribuée à la plus forte diurèse obtenue.

Une discordance curieuse est notée entre l'abaissement important des liquides biologiques et la chute du poids moins prononcée, fait que l'auteur attribue à un passage d'eau à l'intérieur des cellules.

2° FERRARO, FRIEDMANN et MORELLI (1949) constatent également chez 12 malades que le liquide extracellulaire fortement augmenté en période d'anasarque, s'élève encore à 20 % au-dessus du taux physiologique alors qu'il n'existe plus de signe d'insuffisance cardiaque, indiquant une rétention latente de 3 à 7 litres de liquide.

Ainsi la rétention aqueuse constitue un phénomène extrêmement précoce, souvent indépendant de tout signe clinique de décompensation cardiaque.

Volume plasmatique et liquides interstitiels participent également à cette inflation liquidienne,

Dès 1937, GIBSON et EVANS puis plus tard SEYMOUR et ses collaborateurs avaient noté une hémodilution au cours de l'insuffisance cardiaque.

Les données volumétriques ont confirmé cette notion.

A la suite de GRIESBACH, de nombreux auteurs ont noté une augmentation de la masse sanguine. (KEITH, ROWNTREE et GERAGHTY, WARREN et STEAD, MERRIL, LEITER.) Toutefois l'école viennoise (WOLHEIM), puis JOUVE et VAGUE ont parfois trouvé une hypovolémie.

Plusieurs facteurs concourent à produire l'augmentation des liquides extracellulaires chez les insuffisants cardiaques.

1° *Des conditions mécaniques circulatoires nouvelles* favorisent une augmentation de la pression veineuse. Pendant longtemps une part dominante leur fut accordée dans le déterminisme des œdèmes.

L'affaiblissement du débit cardiaque est en effet la conséquence logique de l'insuffisance cardiaque; les déterminations après cathétérisme du cœur droit ont permis de confirmer un abaissement significatif du débit dans 85 % des cas observés: les mesures de nombreux auteurs. MERRILL, LENEGRE en particulier, concordent sur ce point. L'hyperpression veineuse qui en résulte est classiquement considérée comme la condition des œdèmes.

Ces modifications de pression hydrostatique ne sont toutefois pas de façon certaine le primum-movens dans le déterminisme de la rétention aqueuse extracellulaire. Des recherches récentes paraissent avoir restreint leur importance.

— Les mesures du débit cardiaque donnent dans environ 20 % des cas des chiffres normaux, voire augmentés, alors que l'hyperhydratation est manifeste. Une part de plus en plus importante est accordée aux besoins nutritifs des tissus eux-mêmes, l'asystolie congestive pouvant se développer quand le débit cardiaque resté, lui-même, normal est incapable de s'adapter aux variations de ces besoins. L'augmentation importante de la consommation en oxygène des tissus

notée par STEAD et ses collaborateurs dans l'insuffisance cardiaque traduit l'effort des tissus en vue de s'adapter à une irrigation insuffisante.

— Conjointement à ces faits, l'hypertension veineuse classiquement considérée comme la condition des œdèmes est en fait un phénomène tardif.

Il résulte en effet des expériences de STARR (1943), de SMITH et ROOS que l'insuffisance énergétique du myocarde ne s'accompagne pas obligatoirement d'hypertension veineuse. De même ALTSCHULE, MERRIL notent souvent des tensions veineuses normales chez des cardiaques en état d'anasarque. WARREN et STEAD (1944) observent que l'excès de tension veineuse n'apparaît que tardivement après l'installation des œdèmes.

Il est donc possible qu'à la période initiale de l'insuffisance cardiaque les conditions hydrostatiques n'interviennent pas directement dans la production de la rétention aqueuse. Nous allons voir qu'elles jouent cependant un rôle indirect par leur retentissement rénal.

2° *La rétention saline* joue, en effet, un rôle important chez les cardiaques. Il s'agit là d'une notion ancienne, établie dès 1905 par VAQUEZ, LAUBRY et DIGNE. Longtemps restée dans l'oubli, elle a donné lieu à de nombreux travaux anglo-saxons récents (SCHRÖDER, PROGER et SCHEMM).

SCHRÖDER (1941) souligne l'importance de la restriction saline au cours de l'insuffisance cardiaque : les œdèmes diminuent notablement lorsque diminue la ration chlorurée.

De nombreux auteurs confirment ensuite ces données (CORHAM, WHITE, MACH et FABRE).

En 1945, SCHRÖDER, PROGER et SCHEMM reprenant les travaux français du début du siècle, affirment à nouveau l'importance de la rétention chlorurée sodique dans le mécanisme de production des œdèmes cardiaques. Ceux-ci apparaissent essentiellement conditionnés par l'incapacité des reins à éliminer normalement sel et eau.

Il est vraisemblable que ce trouble résulte d'une diminution du débit sanguin rénal dont l'abaissement est proportionnellement bien plus fort que celui du débit cardiaque.

Ces faits résultent des travaux de SEYMOUR (1942), BOONE (1944), MERRIL (1946) : ces auteurs ont en effet observé un abaissement simultané de la filtration glomérulaire et de la clearance de l'acide para-aminohippurique. Dans certains cas de MERRIL, le débit rénal était abaissé de 80 % alors que le débit cardiaque ne l'était que de 50 %. Cela indique un certain degré de vasoconstriction rénale; l'élévation de la pression de filtration indique une vasoconstriction vraisemblable de l'artère efferente glomérulaire.

La résorption demeurant inchangée, il s'en suit une rétention hydrosaline.

3° *Une diminution de la pression oncotique des protéines* intervient enfin dans la rétention interstitielle bien qu'à un moindre degré.

La plupart des publications font état d'une baisse de la pression colloïdo-osmotique (ACHARD, PELLEGRINI et PELLI, IVERSEN et NAKAZAWA, P. MEYER). GOVAERTS a toujours noté un certain degré d'hypoprotéïnémie.

Il est vraisemblable que ce facteur n'intervient que secondairement: les troubles métaboliques nés du retentissement de l'asystolie sur le fonctionnement du foie et du système endocrinien ne lui sont pas étrangers. C'est d'autre part, un fait bien connu que la stase circulatoire augmente la perméabilité capillaire. De ces deux facteurs conjugués dépend le trouble des protéines sanguines.

L'on est en droit de se demander si ces divers facteurs et en particulier les modifications intimes du métabolisme protidique ne sont pas susceptibles de retentir sur la teneur en eau des cellules elles-même. Nous abordons ainsi ce problème très discuté.

2° L'ÉTAT D'HYDRATATION CELLULAIRE

La charge hydrique cellulaire a fait l'objet depuis plusieurs années d'appréciations diverses. Fidèles aux conceptions classiques beaucoup pensent que l'hyperhydratation intéresse également les deux compartiments extracellulaire et cellulaire de l'organisme.

Toutefois à la suite de SCHEMM, divers auteurs ont admis un schéma quelque peu différent, de la répartition hydrique chez les cardiaques.

Se référant à l'importance de la rétention saline chez ces malades et frappé par l'observation clinique de signes de « soif cellulaire » (soif intense, langue rotie) en dépit d'énormes œdèmes, SCHEMM admit un appauvrissement des cellules en eau. Le sel en excès provoque selon les lois de l'osmose un transfert d'eau vers les espaces lacunaires.

Ce fut le point de départ d'une méthode thérapeutique proposée par l'auteur et destinée à rétablir un équilibre osmotique normal: des apports massifs d'eau (6 à 10 litres par 24 heures) ont permis à SCHEMM d'observer une disparition de la sensation de soif et une amélioration parfois durable de la diurèse.

En fait, même dans l'hypothèse d'une exsiccose cellulaire au cours des œdèmes cardiaques, seule l'eau mobile du secteur cellulaire peut participer à ces échanges osmotiques. L'état de l'eau étroitement attachée aux molécules lipido-protéiques demeure inconnu.

Les indications données par la mesure de l'eau des hématies selon la méthode de CRISTOL-BENEZECH nous paraissent entrênement instructives de ce point de vue. Aucun travail n'a jusqu'à présent été consacré à ce sujet.

Notre étude porte sur 28 cas de cardiopathies décompensées.

Première série.

Ici sont groupés les cas où de petits signes d'insuffisance cardiaque évoluaient sans œdèmes cliniquement décelables.

N°	N° DOSAGE	NOM	EAU TOTALE	EAU LIBRE	EAU LIÉE	VOL. GLOB. MOYEN μ^3
I	12	O...	624	420	204	89
II	71	S...	635	450	185	90
III	123	R...	624	493	131	82
IV	133	P...	660	531	129	87
V	140	C...	646	527	119	92
VI	145	B...	626	547	79	88
VII	232	C...	683	451	232	90
VIII	242	B...	651	511	140	93
IX	243	G...	650	514	136	91

Dans ce premier groupe l'on ne relève pas d'anomalies importantes des index d'hydratation globulaire.

Les chiffres d'eau totale s'inscrivent dans les limites physiologiques: la charge hydrique des globules n'est pas altérée.

Les taux des fractions d'eau libre et d'eau liée n'indiquent pas de mouvements aqueux à l'intérieur des globules. Dans 7 cas, les chiffres trouvés pour l'une et l'autre fraction sont normaux. Dans un cas (cas I) il existe une élévation de l'eau liée aux protéines. Il concerne une malade qui, indépendamment d'un état d'hyposystolie présentait une anémie importante, cause possible de cette perturbation. Dans un cas, enfin, (cas IV) on note un abaissement important de l'eau liée.

Remarquons en outre que le volume globulaire moyen a toujours été trouvé dans les limites de la normale (chiffre moyen: 89 μ^3).

Deuxième série.

Elle comporte des états d'hyposystolie ou d'asystolie avec œdèmes francs.

N°	N° DOSAGE	NOM	EAU TOTALE	EAU LIBRE	EAU LIÉE	VOL. GLOB.
I	8	A...	695	420	275	92
II	26	B...	741	550	191	
III	43	G...	702	470	232	92
IV	87	P...	705	549	156	92
V	110	B...	704	540	164	100
VI	223	S...	747	485	262	94
VII	115	C...	707	448	259	92
VIII	117	B...	706	562	144	91
IX	125	B...	745	482	263	92
X	132	G...	716	480	236	88
XI	142	A...	722	462	260	93
XII	149	M...	700	496	204	96
XIII	166	D...	734	565	169	
XIV	179	F...	713	530	183	92
XV	183	S...	702	475	227	90
XVI	261	M...	720	534	186	93
XVII	279	A...	730	532	198	91
XVIII	288	S...	696	524	172	90
XIX	175	P...	698	426	272	93

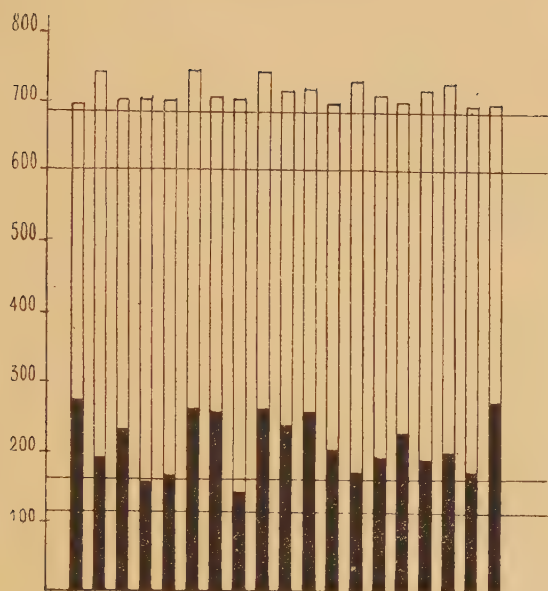
Dans tous ces cas, les chiffres d'eau totale sont nettement supérieurs aux limites physiologiques : il existe donc un excès d'hydratation globulaire. Le volume des globules est légèrement augmenté (chiffre moyen: $91 \mu^3$).

L'eau libre est peu affectée: à l'exception de deux (I - XIX) qui sont bas, les chiffres sont inscrits dans les limites normales.

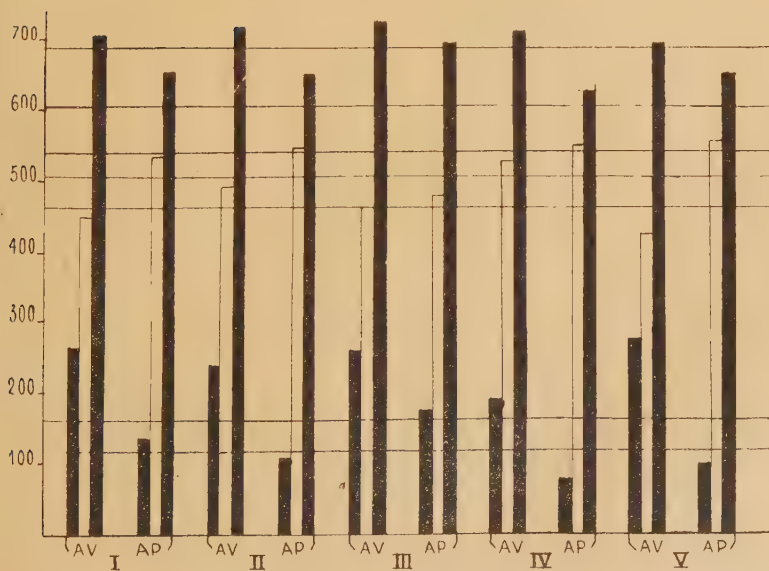
Au contraire l'eau liée aux protéines globulaires est nettement augmentée dans tous les cas et ce fait nous paraît bien le plus caractéristique; l'excès d'hydratation résulte d'une surcharge en une eau exclue des échanges osmotiques.

La réalité de ces données est confirmée par l'action du traitement sur l'hydratation globulaire. Dans les cas que nous avons étudiés, celle-ci se rapproche nettement de la normale sous l'effet des tonicardiaques.

N°	N° DCSAGE	NOM	NATURE DU TRAITEMENT		EAU TOTALE	EAU LIBRE	EAU LIÉE	VOL. GLOB.
I	115	C...	Digitaline	AVANT	707	448	259	92
	160			APRÈS	664	533	131	89
II	132	G...	Digitaline	AVANT	716	480	236	88
	139			APRÈS	648	543	105	88
III	142	A...	Digitaline	AVANT	722	462	260	93
	161			APRÈS	699	528	171	92
IV	179	F...	Digitaline	AVANT	713	530	183	92
	296			APRÈS	625	552	73	91
V	188	P...	Digitaline	AVANT	698	426	272	93
	202			APRÈS	653	558	95	92



L'eau globulaire au cours de l'asystolie.
Malades non traités.



L'eau globulaire au cours de l'asystolie. Effets du traitement.

L'action de la digitaline sur la teneur en eau des globules est marquée par des variations concordantes tout à fait significatives. Parallèlement à l'amélioration clinique et à la disparition des œdèmes on note une diminution de la charge aqueuse des hématies. Les chiffres d'eau totale s'abaissent nettement et s'inscrivent à nouveau dans la marge des variations physiologiques parfois à leur limite supérieure.

Les modifications intéressent surtout les index d'eau liée aux protéines globulaires, dont l'abaissement franc aboutit parfois à des chiffres inférieurs à la normale. Le taux d'eau libre s'accroît légèrement indiquant l'intervention de processus osmotiques dans la correction des anomalies de répartition aqueuse.

Au contraire dans trois cas d'asystolies irréductibles avec état d'anasarque l'on ne relève pas de modification de l'hydratation globulaire à la suite du traitement.

N°	N° DOSAGE	NOM	NATURE DU TRAITEMENT		EAU TOTAL.	EAU LIBRE	EAU LIÉE	VOL. GLOB.
I	112	S...	Digitaline		695	481	214	93
	200				683	477	206	92
II	223				747	485	262	
III	166	D...	Digitaline	AVANT	730	562	168	92
	168			APRÈS	734	565	169	93
IV	261	M...	Digitaline	AVANT	720	534	186	
	290			APRÈS	717	540	177	

Il convient donc pour l'interprétation des faits, de distinguer les deux fractions de l'eau cellulaire. La teneur aqueuse globale des éléments cellulaires paraît augmentée. Signalons, à ce propos, que le poids des hématies, mesuré au moyen de globules rouges marqués par le phosphore radioactif a toujours paru augmenté au cours de l'asystolie (NYLIN et HEDLUND, 1947).

La répartition de l'eau cellulaire semble très modifiée.

— l'eau libre est normale, parfois diminuée. C'est à ses dépens que se font les transferts aqueux. Dans certaines circonstances ce qu'on interprète comme une exsiccose cellulaire correspond peut-être à une deshydratation excessive portant exclusivement sur l'eau mobile des groupes cellulaires.

— l'eau fixée sur les composants cytoplasmiques est toujours augmentée. Cette fixation anormale d'eau répond à des modifications intimes des molécules protidiques ou lipidiques des cellules. Le mécanisme de ces perturbations est très mal connu et comporte deux facteurs.

Un processus toxique cellulaire local: la stase circulatoire ne limite pas son action aux parois vasculaires mais concerne dans une mesure au moins égale les cellules elles-mêmes. La part prépondérante fut longtemps attribuée, à la suite d'EPPINGER, à l'acidose qui résulte de cette stase. De toute façon l'accumulation de produits métaboliques intermédiaires de nature anormale modifie les composants cytoplasmiques et augmente leur capacité de fixation aqueuse.

Un processus dysmétabolique plus général intervient également retentissant sur les opérations du métabolisme cellulaire. Un trouble fonctionnel hépatique et endocrinien apparaît vraisemblable. Ces facteurs d'ordre fonctionnel prennent chaque jour une place plus importante dans l'interprétation de l'asystolie. Evidents dans les myocardies de nature endocrinienne (hypothyroïdie, cirrhose pigmentaire) ils peuvent intervenir conjointement avec des lésions propres du tissu cardiaque, comme y insistaient récemment LAUBRY, DOUMER et MERKLEN. Il est possible que les perturbations osmotiques précoces au cours de l'insuffisance cardiaque, ne sont pas étrangères au déterminisme de ces troubles par la mise en jeu des osmorécepteurs diencéphaliques.

Quoiqu'il en soit, cette répartition spéciale de l'eau cellulaire chez les insuffisants cardiaques œdémateux ne peut être négligée sur le plan thérapeutique.

— la méthode d'hydratation massive proposée par SCHEMM, enregistre de fréquents échecs. Elle ne saurait à elle seule modifier les perturbations intimes du métabolisme cellulaire. Elle comporte d'ailleurs certains dangers du fait de l'accroissement du travail cardiaque qu'elle entraîne (LEQUIME).

— l'action favorable des extraits thyroïdiens (AUDIER) dans certains œdèmes cardiaques irréductibles s'éclaire d'un jour nouveau et n'est sans doute pas uniquement de nature pharmacodynamique.

§ C. — NEPHROPATHIES HYDROPIGENES

L'inflation liquidienne, au cours des affections rénales, intéresse également à des degrés divers l'eau mobile et l'eau fixée de l'organisme. Afin de conserver une unité aux résultats de nos investigations, il convient d'étudier séparément les secteurs extracellulaire et cellulaire.

1° EAU EXTRACELLULAIRE

La rétention aqueuse en dehors du compartiment cellulaire est toujours notable; l'importance des œdèmes la souligne amplement. L'application des méthodes volumétriques l'a confirmé par des chiffres évocateurs. En 1939, MOLENAAR et ROLLER mesurent la pléthore liquidienne au cours des néphrites aiguës. ODIER (1948), dans un cas de néphrose lipoïdique, trouve chez un sujet pesant 61 kg. 7 un chiffre de liquides extracellulaires de 24,4 litres, soit 39.5 p. 100 du poids.

Le compartiment circulatoire participe-t-il à cette inflation aqueuse ? La mesure du volume plasmatique pratiquée par divers chercheurs paraît l'indiquer. Notons les résultats assez précis obtenus par MAC ARTHUR (1946) dans un nombre important de cas : dans les néphrites œdémateuses l'hypervolémie est constante et disparaît avec la reprise de la diurèse; dans les syndromes néphrotiques le volume du plasma est au-dessous de la normale et augmente lors de la

régression des œdèmes. De toute façon, il convient de toujours tenir compte de l'éventualité d'une pléthore plasmatique dans l'interprétation physiopathologique des œdèmes rénaux. On ne saurait en effet se référer de façon absolue aux chiffres de chlorémie et de protidémie pour analyser le mécanisme de ces œdèmes.

A l'origine de l'inflation aqueuse extracellulaire, au cours des néphropathies, interviennent essentiellement deux facteurs :

a) *La rétention saline.*

Le rôle de celle-ci est bien connu depuis les premières observations de WIDAL et LEMIERRE. Les épreuves de chloruration et de déchloruration successives d'un même malade le soulignent de façon éclatante. Les œdèmes croissent en fonction de la rétention chlorurée et PASTEUR-VALLÉRY-RADOT a bien montré les trois types de rétention en cas de diminution de la perméabilité rénale au chlorure de sodium. Quant au pouvoir hydratant plus marqué de l'ion Na, invoqué par BLUM et son école, nous avons déjà dit le peu de crédit qui lui est actuellement accordé.

L'imperméabilité du rein au Cl Na paraît jouer un rôle dominant dans les néphrites œdémateuses : elle n'est toutefois pas indispensable à la production des œdèmes : ceux-ci se constituent dans la néphrose lipoïdique alors qu'il n'existe aucun trouble de l'élimination chlorurée.

D'ailleurs, certaines néphrites s'accompagnent d'un état de carence chlorurée sodique : mis à part les cas où celui-ci a pour origine les vomissements ou la diarrhée, deux processus peuvent être responsables de la perte de sel : l'acidose ou l'insuffisance de réabsorption du Cl Na : dans le premier cas (MACH) le rein étant incapable d'éliminer les acides organiques ou certains anions comme PO₄ et SO₄, l'organisme élimine à leur place le CO₃H₂ par voie pulmonaire et par les urines, le chlore, celui-ci entraînant une certaine quantité de sodium,

Dans le second cas, on observe un bilan chloré négatif. Or, fait significatif, LICHTWITZ, QUERATTÖ, SCHRÖEDER ont observé dans de tels cas la coexistence paradoxale d'une importante rétention aqueuse.

Indépendamment de tout autre facteur, il convient de tenir compte d'autres troubles électrolytiques (potassium-magnésium). Au cours des néphroses, le potassium est parfois augmenté (OLMER, PAYEM et BERTHIER), parfois diminué (NELKER et STEINITZ); l'hyperkaliémie est fréquente dans les néphrites œdémateuses (ELKINTON).

b) *La diminution de la pression oncotique des protéines (POP).*

La pression oncotique est habituellement abaissée au cours des œdèmes rénaux.

Ce fait est particulièrement marqué dans la néphrose lipoïdique, première affection où la méthode osmométrique fut mise en œuvre (KROGH). De très nombreuses déterminations, il résulte que cet abaissement atteint des chiffres non observés dans d'autres états. (SCHADE et CLAUSSEN; GOVAERTS, MARIN, COPE, KYLIN, ACHARD-GRIGAUT et CODOUNIS, P. MEYER.)

Au cours des néphrites avec œdèmes, des modifications semblables sont également notées: bien que connues depuis longtemps elles ont d'abord peu retenu l'attention.

Exception faite de MALKIN et de DEL BAERE qui trouvent l'un une pression colloïdo-osmotique accrue, l'autre des chiffres normaux, tous les auteurs admettent une baisse plus ou moins marquée de cette force.

Tandis que d'après SCHADE et CLAUSSEN, Von FARKAS, PELLEGRINI, la chute de la P.OP totale et de la P.O.P. par gramme de protéines est proportionnelle au degré de l'œdème, GOVAERTS, MAYRS, BARATH, MARIN, KELLERMANN, BYNNS et MYERS ne peuvent constater une telle relation,

KYLIN, P. MEYER ont obtenu des indications précises à partir de mesures répétées de la P.O.P. pendant l'élimination d'œdèmes néphritiques: la P.O.P remonte de manière régulière et continue à des valeurs situées dans la moitié supérieure des limites physiologiques.

Plus divergents sont les résultats observés chez les néphritiques sans œdèmes cliniquement manifestes: GOVAERTS trouve toujours une augmentation très nette de la P.O.P. MAYRS, MARIN indiquent au contraire une légère diminution de celle-ci.

L'origine de la baisse de la pression oncotique réside dans une diminution du taux des protéines plasmatiques. Cette hypoprotéïnémie globale résulte d'un appauvrissement électif en sérum albumine dont les molécules plus petites franchissent plus aisément la paroi capillaire tandis que les globulines demeurent normales. Les analyses électrophorétiques confirmant ces données ont noté une augmentation des globulines. L'inversion du rapport sérine-globuline traduit donc ces perturbations et prend de ce fait une grande importance.

Ces modifications furent longtemps considérées comme l'apanage de la néphrose lipoïdique: plus récemment, à la suite des travaux de l'école de PASTEUR-VALLÉRY-RADOT, fut souligné le rôle d'un syndrome biologique de type néphrotique au cours des néphrites.

La cause de ces perturbations n'a pas encore donné lieu à une interprétation univoque.

— selon les uns, intervient un trouble profond du métabolisme protidique. Primitif ou secondaire, il répond à un mécanisme mal connu. Des anomalies fonctionnelles endocriniennes, thyroïdiennes (EPSTEIN) ou hypophysaires ne sont pas étrangères à sa production.

La formation des protéines paraît non seulement insuffisante mais également déviée; elles présentent des signes d'altération: richesse plus grande en tyrosine (TUCHMANN), en cystéine (ALVING, MIRSKY) que les protéines normales dont elles diffèrent sur le plan immunologique et physico-chimique (ACHARD, MAC FARLANE).

— selon d'autres auteurs, une perméabilité capillaire anormale est prépondérante. Celle-ci paraît toujours exister si l'on en croit les recherches récentes qui confirment les observations anciennes de CONHEIM et LICHTHEIM et celles plus récentes de VOLHARD.

Localisé aux anses glomérulaires, ce trouble engendre un véritable diabète albuminique, condition de l'hypoprotéinémie.

Généralisé au système vasculaire, il peut dépendre d'une action toxique à partir de substances nocives retenues par le rein malade (ASCOLI, STARLING), d'une action métabolique, ce qui nous ramène à la première hypothèse ou enfin d'une action vasomotrice dépendant d'un état d'hypertonie vasculaire généralisée (VOLHARD).

La schématisation volontairement abusive que nous avons donnée de ces mécanismes en souligne les incertitudes. Les conditions qui président aux facteurs de pléthore aqueuse extracellulaire chez les rénaux sont imparfaitement connues.

Compte doit être tenu aussi des modifications lipidiques associées généralement observées dans ces états; l'hyperlipidémie paraît dans une certaine mesure pouvoir influencer la pression oncotique (TAYEAU et NEUZIL, 1949).

2° EAU CELLULAIRE

L'état de l'eau du compartiment cellulaire revêt une importance considérable. En cas de rétention aqueuse cellulaire par fixation anormale d'eau sur les protéines, la pléthore liquidienne est plus difficilement accessible aux thérapeutiques usuelles. Elle implique de ce fait une gravité accrue des phénomènes pathologiques. La mesure de l'eau des hématies a été appliquée par PAGES puis ABOUDARAM à un certain nombre de cas d'œdèmes rénaux. Nous relevons ici les indications qu'on peut tirer de ces résultats et de nos constatations personnelles,

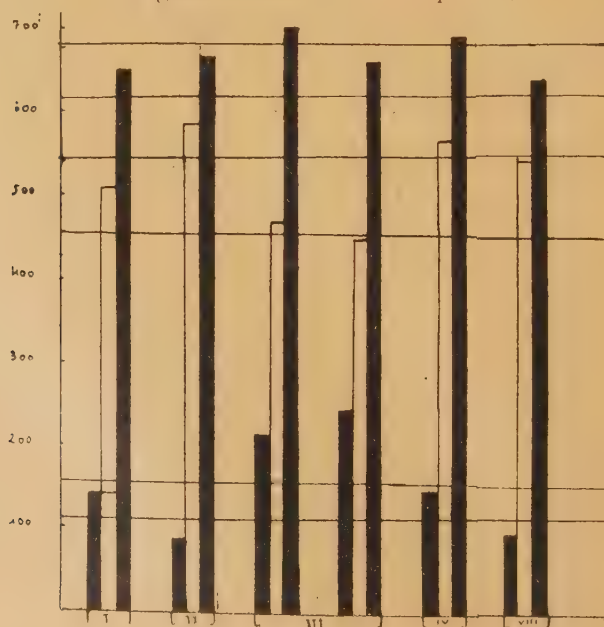
a) *Néphrites œdémateuses simples.*

Dans les cas de glomérulonéphrites aiguës, les variations des index sont concordantes et significatives. Nous ne tenons compte ici que de néphrites aiguës post-angineuses ou scarlatineuses ayant évolué favorablement et ne s'étant à aucun moment accompagnée d'un syndrome néphrotique.

Les index d'hydratation erythrocytaire sont rapportés dans le tableau suivant :

	EAU TOTALE	EAU LIBRE	EAU LIÉE
OBS. I (PAGES)	655	517	138
OBS. II (ABOUDARAM) . .	663	590	73
OBS. III (ABOUDARAM) .	692	560	132
OBS. IV - N° 175	628	534	94
OBS. V - N° 278	685	550	135

L'eau globulaire au cours des néphrites.



De la lecture de ce tableau se dégagent les notions suivantes :

— il n'y a pas de surcharge aqueuse cellulaire au sens strict du terme. Les chiffres d'eau totale s'inscrivent tous dans les limites physiologiques ;

— le trouble essentiel porte sur la répartition de l'eau dans les cellules.

L'eau libre est augmentée, parfois de façon importante. Les chiffres d'eau liée, au contraire, sont bas ou aux limites inférieures des variations physiologiques.

Ces modifications concordent avec ce qui a été dit précédemment du mécanisme de la rétention hydrique dans les néphrites aiguës simples. La stricte intervention de processus osmotiques expliquent que l'eau libre seule accessible aux échanges osmotiques soit affectée.

Par elles s'explique également l'action rapide et favorable de thérapeutiques visant à rétablir l'équilibre osmotique normal. Cette action s'inscrit nettement sur les variations des index d'hydratation des hématies.

Ainsi dans l'observation V :

	EAU TOTALE	EAU LIBRE	EAU LIÉE	VOL. GLOB. μ^3
AVANT TRAITEMENT . . .	685	550	135	87
APRÈS GUÉRISON	675	490	185	87

b) Syndromes néphrotiques.

Les perturbations notées dans les cas de néphropathies avec déséquilibre lipidoprotidique témoignent d'altérations plus complexes modifiant les conditions de fixation de l'eau sur les composants cytoplasmiques.

Ici, bien que la teneur hydrique globale soit peu modifiée, l'eau liée aux protéines globulaires est franchement augmentée.

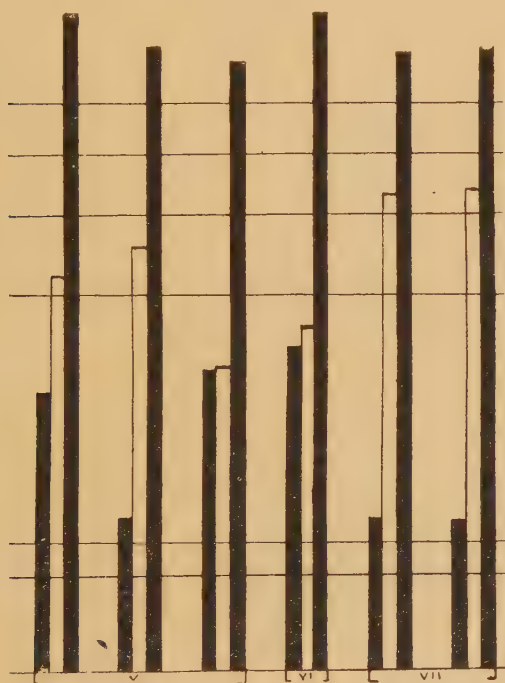
Ces modifications sont au degré majeur au cours de la néphrose lipoïdique. Ainsi, dans un cas rapporté par PAGES:

Néphrose lipoïdique (PAGÈS)	EAU TOTALE	EAU LIBRE	EAU LIÉE
	695	450	245

On retrouve des variations de même sens dans les cas de néphrites compliquées de syndrome néphrotique.

NEPHRITES NEPHROSES	EAU TOTALE	EAU LIBRE	EAU LIÉE
OBS. I (ABOUDARAM) . .	660	490	170
OBS. II (ABOUDARAM) . .	700	488	212
OBS. III (N° 221)	692	499	193

L'eau globulaire dans les syndromes néphrotiques.



Dans ce groupe, la déviation importante est l'élévation franche de l'eau liée aux protéines globulaires.

Sur ce type de rétention, les traitements destinés à modifier l'équilibre ionique restent sans effet et l'on conçoit qu'en ces circonstances l'inflation liquidienne ne soit que partiellement réductible, l'amélioration n'intéressant que le secteur d'eau mobile accessible aux échanges osmotiques.

Ainsi, dans l'observation II, après régime déchloruré et restriction liquidienne relative, alors que l'inflation aqueuse extracellulaire, traduite par les œdèmes, a disparu, le chiffre d'eau liée globulaire demeure supérieur aux limites physiologiques.

	EAU TOTALE	EAU LIBRE	EAU LIÉE
Période d'œdèmes . .	700	488	212
Œdèmes disparus . . .	679	451	228

En cas de syndrome néphrotique la rétention aqueuse résulte d'un trouble métabolique plus complexe, dont l'action se manifeste sur les opérations intimes du métabolisme cellulaire.

Ce trouble est tantôt primitif comme c'est le cas de la néphrose lipoïdique et relève alors d'interventions endocriniennes vraisemblables. En cas de néphrite simple, les phénomènes ioniques initiaux peuvent aboutir au même processus par mise en jeu des osmorécepteurs diencéphaliques. GILLMANN, ROBINSON et FARR ont en effet noté dans ces cas une augmentation urinaire de la substance anti-diurétique post-hypophysaire.

§ D. — TROUBLES

DU FONCTIONNEMENT HÉPATIQUE

La surcharge aqueuse commune au cours des états d'insuffisance hépatique procède de mécanismes très complexes: malgré de très nombreuses recherches les bases physiopathologiques en demeurent précaires.

Longtemps attribuée à un facteur mécanique, la rétention hydrique relève en fait de perturbations du fonctionnement hépatique propre auquel l'hypertension portale éventuelle ne fait qu'ajouter un facteur de gravité. Les œdèmes qui en sont l'expression clinique majeure, les troubles de l'élimination urinaire sont communément observés en cas d'insuffisance hépatique. Certaines publications font état d'anasarques en apparence primitives, seuls témoins de cette altération fonctionnelle (CACHERA, BARBIER et ROUZAUD).

Au cours des dernières années, à la suite des recherches de LÉPER, LEMAIRE et VARAY, de nombreux travaux furent consacrés à cette étude tant sur le plan clinique que physiopathologique. Sans reprendre la question dans son ensemble, il est possible d'en dégager les notions suivantes:

1° LA RÉTENTION LIQUIDIENNE existe presque toujours, à des degrés divers chez les hépatiques.

Les vices de l'élimination urinaire, connus depuis longtemps, sont un témoin fidèle des troubles du transit aqueux. Dès le début du siècle, GILBERT, LEREBoullet et VILLARET avaient décrit l'opsiurie chez les cirrhotiques. Appliquant à l'étude des ictères l'épreuve de diurèse provoquée, M. BRULE et Jean COTTET ont toujours noté un retard de l'élimination. Plus récemment, CHABROL et COTTET, reprenant l'étude de la diurèse des hépatiques, en ont précisé les divers aspects:

Après l'absorption d'eau chez un insuffisant hépatique, la dilution sanguine dure longtemps, mais malgré cette dilution prolongée, la diurèse est très diminuée (FIESSINGER, GAJDOS, PANAYOTOPOULOS).

Une pléthore liquidienne interstitielle peut exister indépendamment de tout œdème cliniquement décelable, l'application des méthodes volumétriques a permis de préciser ce stade infraclinique de l'œdème chez les hépatiques. Dans une étude récente, DARNIS a ainsi toujours mis en évidence une majoration modérée du volume des liquides extracellulaires. Ces altérations manquent dans les ictères mécaniques et régressent en même temps que guérissent les hépatites parenchymateuses. Antérieurement en France, CACHERA et ses élèves avaient étudié cette inflation hydrique extracellulaire. De l'ensemble de ces recherches résulte la notion d'une assez grande stabilité du volume de la masse plasmatique; les variations portent surtout sur les liquides des espaces lacunaires. Quand l'état hépatique s'améliore la déflation interstitielle paraît s'associer à une légère augmentation de la volémie. Ceci souligne une fois de plus que le plasma représente un simple lieu de passage dans ces migrations aqueuses.

2° LE TROUBLE FONDAMENTAL dans la production des œdèmes est la chute de la pression oncotique du sérum. Cette baisse résulte des troubles importants de l'équilibre protidique observés au cours des altérations du parenchyme hépatique. C'est une notion bien connue que l'inversion du rapport sérine-globuline dans ces états. Les recherches de VARAY, celles plus récentes de LÆPER et Mlle J. LÆPER ont confirmé les observations anciennes; les diagrammes électrophorétiques objectivent nettement ces faits en mettant en évidence la hausse des globulines. Toutefois, il convient de remarquer avec VARAY que ce facteur physiopathologique n'est « ni nécessaire, ni suffisant » dans le déterminisme des œdèmes hépatiques; l'absence de parallélisme entre les bouleversements protidiques, et les constatations cliniques est frappante.

Il faut tenir compte également des rapports de la chloruration et de l'hypoprotidémie. FIESSINGER, ZUCKERKANDL et Mlle WGDZINSKA ont observé les perturbations de la liaison protidochloruro-sodique, par réfractométrie interférentielle, au cours de l'inversion du quotient albumineux. FIESSINGER et TREMOLIERES, dans une étude sur les anémies plasmatiques, notent la nécessité d'une hyposérinémie pour qu'il y ait rétention de ClNa ; dès que le taux de sérine se relève, l'inflation hydrique diminue même si persiste la surcharge saline.

Un deuxième facteur intervient à l'origine de la baisse de pression oncotique, l'excès de perméabilité capillaire; depuis longtemps N. FIESSINGER a insisté sur ce phénomène qu'il a décrit sous le terme de méiopragie capillaire. Une étude récente de G. DARNIS a, par une méthode originale, repris ce problème; il applique à la détermination de la perméabilité capillaire la méthode de LANDIS à laquelle il adjoint l'étude de la courbe de concentration du bleu chicago 6 B sous l'effet de la stase veineuse et la mesure des volumes extracellulaires. Les résultats de ces explorations portant sur 54 déterminations témoignent de l'importance de la perméabilité capillaire anormale dont le parallélisme avec l'atteinte du foie est manifeste.

Ce trouble de perméabilité relève d'un intermédiaire chimique vraisemblable: défaut de lipase hépatique (FIES-SINGER et GAJDOS) ou plutôt carence vitaminique P.

L'extrême complexité du problème apparaît nettement. Ici, comme partout en matière d'œdèmes, il convient d'établir une série de coordonnées biologiques dont chacune peut intervenir. En particulier en ce qui concerne l'intervention d'un éventuel facteur tissulaire accroissant l'hydrophilie tissulaire, la plus grande imprécision demeure.

C'est de ce point de vue qu'il paraît intéressant de pouvoir préciser l'état d'hydratation des cellules.

A ce titre la mesure de l'eau des hématies, par la méthode de CRISTOL-BENEZECH, apporte d'utiles indications.

a) *Etats d'insuffisance hépatique
cliniquement évidente*

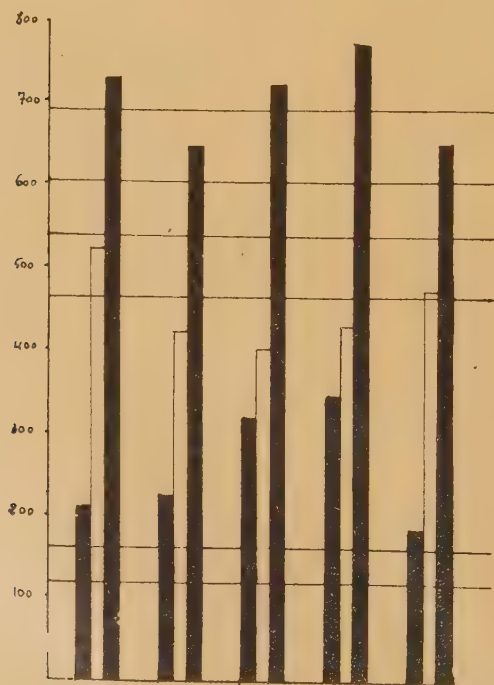
Dans tous les cas où existaient cliniquement des signes manifestes de dysfonctionnement hépatique nous avons relevé des anomalies franches des index d'hydratation des hématies.

		EAU TOTALE	EAU LIBRE	EAU LIÉE	VOL. GLOB.
M ^{me} A... N° 427	Hépatite icté- rique maligne . .	723	520	209	88
M ^{me} G... N° 207	Hépatite à virus Œdèmes	742	520	222	90
M. P... N° 463	Cirrhose alcool décompensée . .	723	400	323	90
M. A... N° 118	Cirrhose alcool décompensée . .	719	536	183	91
M. D... N° 362	Cirrhose alcool décompensée . .	650	469	181	87
M ^{me} B... N° 87	Cirrhose alcool décompensée . .	772	430	342	90

Dans ces quelques cas, les modifications sont toutes de même sens et très marquées.

Il existe un net excès d'hydratation des globules. Les chiffres d'eau totale, sont à l'exception d'un seul, franchement élevés.

L'anomalie la plus évidente est cependant la hausse importante des chiffres d'eau liée. L'eau libre, s'inscrit dans les limites de la normale ou est abaissée. Au contraire, l'eau fixée sur les protéines globulaires est en très net excès. Cette hausse est réelle d'ailleurs, car les chiffres de volumes globulaires moyens sont sensiblement normaux.



L'eau globulaire chez les hépatiques,

b) Cirrhoses compensées

Nous avons mesuré l'eau des hématies dans quelques cas de cirrhose ne comportant aucun signe clinique ou biologique d'insuffisance cellulaire du foie.

Les chiffres relevés sont sensiblement normaux dans ces conditions.

	EAU TOTALE	EAU LIBRE	EAU LIÉE	VOL. GLOB. μ^3
M. G... - N° 111	670	517	153	89
M. M... - N° 408	652	524	128	87
M. V... - N° 27	648	531	117	90
M. G... - N° 204	685	518	167	86

Dans aucun cas, nous ne retrouvons cette élévation très notable de l'eau liée globulaire observée dans les cas précédents.

Le dysfonctionnement hépatique se traduit donc à l'échelon cellulaire par une perturbation des complexes hydroprotidiques avec fixation anormale d'eau. Il est très vraisemblable que des anomalies du métabolisme cellulaire sont à l'origine de ces troubles.

Les modifications du métabolisme protidique dont le bouleversement albuminique du sérum est une des expressions ne sont pas étrangères à cette fixation excessive d'eau. Il n'y a pas lieu de s'en étonner si l'on tient compte de la part importante du foie dans les processus de dégradation ou de synthèse des protéines.

Il faut tenir compte, en second lieu, d'un facteur endocrinien. On a beaucoup insisté dans les dix dernières années sur les troubles hormonaux au cours des hépatites parenchymateuses. La fréquence des troubles cutanés et des phénomènes, des troubles génitaux chez les cirrhotiques, la constatation de lésions histologiques des diverses glandes endocrines à l'occasion d'examen nécropsiques ont fait discuter le rôle possible d'un mécanisme hormonal du processus de rétention hydrique. Certaines altérations endocriniennes, en particulier thyroïdiennes, jouent un rôle favorisant; peut-être est-ce par l'intermédiaire d'un vice du métabolisme cellulaire. Des travaux récents accordent une part importante à l'hormone du lobe postérieur de l'hypophyse. L'analogie du syndrome de PARHON avec les troubles hydriques des maladies du foie a fait entrevoir une relation possible entre l'hormone antidiurétique et le foie. De certaines recherches (ESER et TUZUNKAM) résulte la probabilité d'une destruction par le foie normal de l'hormone post-hypophysaire qui est un dérivé protéique. L'hyperactivité antidiurétique par manque de destruction de cette hormone par le foie malade est une éventualité à ne pas négliger. RALLI a d'ailleurs observé un excès de substance antidiurétique dans les urines de cirrhotiques œdémateux. Les connaissances sur ce point sont encore fragmentaires mais méritent d'être d'ores et déjà retenues.

§ E. — ŒDÈMES DE CARENCE

La physiopathologie des perturbations aqueuses résultant du déséquilibre alimentaire a suscité de très nombreuses études depuis dix ans. Les procédés modernes d'investigation mis en œuvre dans les nombreux états de dénutrition observés pendant cette période, ont fourni d'utiles précisions. Quelles que soient les conditions primaires qui interviennent, métaboliques et endocriniennes, celles-ci sont à l'origine d'altérations des métabolites circulant et cellulaires, d'où résultent les syndromes hydropigènes observés dans ces conditions. La connaissance de ces « œdèmes » est très ancienne et toute période de guerre ou de famine est l'occasion de leur extension.

L'inflation des liquides extracellulaires est habituellement importante et les déterminations volumétriques apportent sur ce point des documents précis. La simple étude de la courbe pondérale ne permet pas, en effet, de différencier rétention hydrique et restauration tissulaire.

R. CACHERA et P. BARBIER ont ainsi étudié la répartition hydrique dans l'organisme au cours des œdèmes de carence, les résultats étant exprimés en fonction du poids idéal évalué d'après la taille. La pléthore liquidienne, dont l'évolution n'est pas absolument parallèle à la rétrocession clinique des œdèmes, intéresse les deux secteurs du compartiment extracellulaire; l'inflation interstitielle est intéressante à objectiver à la phase pré-œdémateuse témoignant ainsi

d'une rétention biologique sans expression clinique. L'augmentation du volume plasmatique est assez inattendue: elle paraît revêtir une grande importance et être à l'origine d'accidents graves. LAMY, M. LAMOTTE et S. LAMOTTE-BARILLON ont souligné chez leurs malades les brusques et amples oscillations de la masse sanguine. Des faits analogues sont notés par A. KEYS et ses collaborateurs.

Les facteurs responsables de la surcharge aqueuse extracellulaire sont assez semblables, à ceux qui interviennent dans les œdèmes des hépatiques.

— la baisse de la pression oncotique des protéines est constante, LAMY et ses collaborateurs l'ont toujours notée; les mesures pratiquées chez 6 grands dénutris œdémateux leur ont donné des chiffres franchement inférieurs au chiffre normal de 30 mm. de Hg; cette baisse est dans l'ensemble parallèle au développement des œdèmes. Le taux protidique du sérum est cependant paradoxalement normal dans certains cas. Aussi LAMY a-t-il émis l'hypothèse de l'existence d'une fraction protidique pathologique d'origine musculaire qui développerait une pression plus faible. L'analyse électrophorétique du sérum paraît confirmer une telle opinion; des examens pratiqués par MALMEJAC chez d'anciens dénutris dont les chiffres de protidémie sont revenus à des taux normaux, révèlent la persistance d'anomalies protidiques fines mais tenaces.

— les troubles de la perméabilité capillaire sont plus importants qu'il est classique de l'admettre à la suite des constatations de SCHITTENHEIM et SCHLECHT. Ce mécanisme que nous ne pouvons discuter ici, joue au maximum dans « l'inondation des dénutris »; la perméabilité soudaine des endothéliums laisse filtrer les protides qui ne peuvent plus freiner la sortie de l'eau par la concentration sanguine. « Dans ces morts par collapsus, il existe une vasodilatation capillaire diffuse et le taux protidique des liquides épanchés s'est toujours montré élevé. » (LAMY, LAMOTTE, S. LAMOTTE-BARILLON.)

L'état d'hydratation des cellules elles-mêmes au cours des dénutritions sévères mérite d'être considéré. L'eau libre et l'eau liée des cellules sont vraisemblablement l'objet de variations différentes. La rétention aqueuse lacunaire comportant une rétention saline associée, un appel de l'eau mobile des cellules vers les espaces interstitiels est possible pour compenser le déséquilibre osmotique (BRUGER, LAMY).

Il y a tout lieu de penser d'autre part que les anomalies du métabolisme protidique retentissant sur les cellules, perturbent les liaisons hydroprotéiniques dans le même sens qu'au cours des affections hépatiques, entraînant une capacité anormale de fixation d'eau.

A défaut de syndromes de famine nous avons mesuré les index d'hydratation globulaire dans des cas de dénutrition sévère avec œdèmes, liés à l'évolution de cancers du tube digestif. Les résultats indiquent tous une augmentation de l'eau liée aux protéines et sont consignés dans le tableau suivant:

	EAU TOTALE	EAU LIBRE	EAU. LIÉE	VOL. GLOB. μ^3
M ^{me} L...	708	440	268	88
M ^{me} G...	733	480	253	93
M ^{me} D...	702	510	192	92
Mlle P...	742	430	312	88
M. M...	718	394	324	91
M ^{me} V...	740	434	306	89
M. M...	650	449	209	90
M ^{me} B...	720	501	219	87

CHAPITRE 3

MALADIES
ENDOCRINIENNES

Le rôle des glandes endocrines dans l'équilibre hydrique de l'organisme a fait l'objet de nombreuses recherches au cours des dernières années. Les actions hormonales s'observent aux diverses étapes du métabolisme aqueux; l'absorption, l'élimination de l'eau sont ainsi sous contrôle glandulaire; nous avons déjà rappelé les principales interventions endocriniennes dans les fonctions du néphron.

L'équilibre des électrolytes est également sous la dépendance de ce même système où les surrénales occupent, de ce dernier point de vue, la place prépondérante.

Outre ces diverses actions sur lesquelles on possède actuellement des données précises, l'intervention de facteurs endocriniens dans ce qu'on appelle communément l'hydrophilie tissulaire est certaine; elle demeure toutefois très mal connue. Nous désirons essayer d'apporter quelques précisions sur ce point à la lumière de nos recherches personnelles au cours d'affections endocriniennes. C'est là l'objet des pages suivantes.

AFFECTIONS DES SURRENALES

L'anormale répartition des liquides organiques constitue l'une des bases fondamentales du syndrome addisonien. En 1913 déjà, GRADINESCU, puis DONATH un an plus tard, avaient remarqué l'hémoconcentration. En 1929, ROWN-TREE et BROWN constatent une réduction de la masse sanguine.

C'est surtout à partir de 1938 que ces faits retiennent l'attention à la suite des travaux expérimentaux de LOEB, ATCHLEY, VEREDICT et LELAND (Exper. Méd. 57. 775. 1933) HARROP, VEINSTEIN, SOFFER et TRESCHER (J. Exper. Méd. 58. 1. 1933) et de SWINGLE. VARS et PARKINS (Am. J. Physiolog. 109.486.1934).

L'importance de ces notions s'est affirmée quand après les découvertes de WINTERSTEINER, de KENDALL et de REICHSTEIN l'on disposa d'un traitement substitutif hormonal de l'insuffisance surrénale.

FAITS CLINIQUES

Certaines modalités de la diurèse, les variations de la courbe pondérale des addisoniens traités indiquent le sens général des fluctuations hydriques au cours de l'hyposurrénalisme.

1° *L'état de la diurèse*, au cours de la maladie d'ADDISON non traitée, paraît très variable. Récemment encore SLOSSE

soulignait le fait. Il existe toutefois un trouble net des éliminations rénales de l'eau; le test de ROBINSON, POWER et KEPLER proposé pour le diagnostic de l'insuffisance surrénale met en évidence cette perturbation. L'ingestion d'une importante quantité d'eau ne donne pas lieu à une diurèse prompte et normale.

J. DECOURT, R. CORN, R. CHATEAU et J. LOUCHARTE ont d'autre part appliqué l'épreuve de diurèse provoquée de VAQUEZ et COTTET à une série d'addisoniens. Ils ont dans l'ensemble noté une réduction de la diurèse, qui apparaît plus diminuée encore dans l'orthostatisme. Sous l'effet de la desoxycorticostérone ce trouble s'améliore nettement, mais si les doses de ce produit hormonal sont trop élevées la réduction de la diurèse s'accroît au contraire.

Semblables constatations sont faites aux cours du traitement hormonal de la maladie d'ADDISON. Dans une observation de CACHERA et BARBIER une diurèse abondante s'est produite dans deux circonstances: après l'arrêt des injections d'extrait cortical la courbe de diurèse note des chiffres qui passent de 1200 à 2250 cm³ quotidiens pendant quelques jours. Mais bientôt l'oligurie reparait. Une deuxième crise de diurèse survient, plus accentuée encore, après la reprise de desoxycorticostérone. Elle explique que le poids continue à baisser quelques jours malgré l'amélioration clinique observée. Ces observations reproduisent les résultats expérimentaux de HARROP, NICOLSON, SOFFER, et STRAUSS (Proc. Soc. Expér. Biol. and. Méd. 32. 1312.1935).

2° *La courbe de poids* est liée, selon de GENNES, aux mouvements de l'eau dans l'organisme et peut servir à diagnostiquer les formes frustes de la maladie d'ADDISON.

Les injections d'hormone corticale provoquent une augmentation pondérale très rapide, parfois associée à une élévation légère de la pression artérielle. Quand l'acétate de desoxycorticostérone, injecté à titre d'épreuve, ne produit pas de rétention d'eau, l'évolution ultérieure montre en général qu'il ne s'agit pas d'insuffisance surrénale.

D'ailleurs, la courbe de poids des addisoniens traités révèle des variations qui sont le strict reflet des thérapeutiques employées: l'augmentation de poids du sujet traité est considérable; Mc CULLACH et RYAN (Jama 114. 2530, 1940) ont vu une malade augmenter de 5 kg. 5 en onze jours. De GENNES souligne également l'importance de ce phénomène.

CACHERA a précisé que c'est bien l'hormonothérapie substitutive qui est responsable de l'élévation pondérale: en effet l'ingestion de sel est incapable d'assurer à elle seule de semblables rétentions d'eau. Ces faits n'ont pas qu'une importance théorique et toute augmentation rapide de poids chez un sujet traité par desoxycorticostérone doit faire redouter l'apparition d'œdèmes.

3° La fréquence de ces *manifestations œdémateuses* parfois graves est un dernier fait qui souligne, du seul point de vue clinique, l'importance des fluctuations hydriques au cours du traitement par l'acétate de desoxycortico-térone.

Nous reviendrons ultérieurement sur ces accidents dont le mécanisme est encore incomplètement éclairci.

VOLUME

DES LIQUIDES EXTRACELLULAIRES

L'ampleur des mouvements aqueux chez les addisoniens traités apparaît plus nettement dans les mesures du volume sanguin ou de la masse des liquides extracellulaires.

1° *L'hématocrite*: La lecture de l'hématocrite indiquant les volumes respectifs du plasma et des globules, ne donne qu'une indication relative de l'état de dilution sanguine.

Les signes de deshydratation sont parfois très marqués dans l'insuffisance surrénale, SWINGLE les a étudiés en détail: outre l'augmentation des albumines sériques des globules rouges et de l'hémoglobine, il insiste sur l'augmentation de la viscosité sanguine, le manque de pouvoir de dilution et le danger de la moindre hémorragie.

Chez les chiens opérés par HARROP, les globules rouges augmentent de 4,6 millions à 7,2 millions et l'hémoglobine de 10,4 à 14,4.

Dans le cas qu'ils ont suivi avec DONZELOT et JUSTIN-BESANÇON, CACHERA et BARBIER n'ont pas retrouvé cette hémococoncentration (globules 38 %) mais sous l'effet des injections de desoxycorticostérone, ils ont observé une dilution sanguine considérable, le taux des globules passant de 38 à 27 puis à 21 % tandis qu'à la numération globulaire le chiffre des hématies tombait de 4 millions avant le traitement à 2,4 millions par mm^3 au cours de celui-ci.

2° *Volume de la masse sanguine*: Depuis 1929 (ROWN-TREE et BROWN) on sait l'importance de la réduction du volume sanguin au cours de l'insuffisance surrénale.

Les constatations expérimentales de SWINGLE font état d'une diminution de 50 % du volume plasmatique chez le chien décapsulé.

Dans le cas déjà cité, suivi par CACHERA et BARBIER, le volume plasmatique, d'abord très diminué (870 cm^3) augmente rapidement sous l'effet du traitement. Après 20 jours, il atteint une valeur légèrement supérieure à la normale (2.350 cm^3 , 5,4 % du poids). Un afflux important de liquides dans le sang peut donc résulter du seul emploi de l'hormone synthétique. Dès l'arrêt de la médication le volume plasmatique diminue de près d'un litre en moins de quinze jours. Les déterminations de la masse du sang total ont moins d'intérêt. Comme le remarque CACHERA, l'utilisation du chiffre de l'hématocrite pour sa mesure comporte un risque d'erreur: le rapport plasma/globules est sans doute différent dans les veines périphériques et dans la circulation viscérale profonde.

A cette restriction près, l'on voit se restaurer la masse sanguine en cours de traitement et c'est le plasma qui prend la part principale de cette restauration.

3° *Volume des liquides extracellulaires*: L'étude de la masse des liquides extracellulaires indique des variations

du même ordre; l'espace de diffusion du rhodanate met en évidence la part importante des liquides interstitiels dans ces fluctuations. Cette étude a fait, à l'heure actuelle, l'objet de quelques travaux importants.

En 1939, FERREBEE, RACAN, ATCHLEY et LOEB exposent les résultats de nombreux dosages effectués sur quatre addisoniens traités par les esters de la desoxycorticostérone. Ils confrontent les variations ioniques du sérum avec les modifications volumétriques du sang et du liquide interstitiel, consécutives au traitement hormonal. Dans l'espace de 10 jours, le volume du liquide interstitiel a varié respectivement de: + 1, + 2; + 2 et + 12 litres chez les 4 malades tandis que redevenaient normaux les taux des électrolytes sanguins.

En 1941, l'épreuve jumelée au bleu Chicago et au rhodanate de sodium, a permis à CACHERA et BARBIER d'observer des variations du même ordre, dans un cas d'insuffisance surrénale. Au cours de 2 mensurations après suppression du traitement hormonal le plasma diminua de 28 % (—660 centimètres cubes) et les liquides interstitiels de 22 % (—2.700 centimètres cubes).

Plus récemment, MACH R.-S. et ODIER J. ont rapporté les résultats de l'épreuve au sulfocyanure de sodium pratiquée chez 26 sujets sains ou addisoniens soumis à l'action d'une hormone corticosurrénale de synthèse (Percortène). Des expériences dans ce sens avaient été faites chez le chien par CLINTON, THORN, EISENBERG et STEIN. L'étude des auteurs suisses indique la réalité de l'importance des fluctuations hydriques par l'action de l'hormone corticale synthétique. Elles consistent dans une réhydratation du compartiment extracellulaire: celle-ci n'est appréciable que si l'hormone est administrée à plusieurs reprises ou en une seule fois à très forte dose. L'augmentation des liquides extracellulaires a lieu sans que le poids du sujet varie dans la même mesure; ce fait exprime l'importance du transfert des liquides intracellulaires vers les espaces interstitiels. Les mouvements d'eau se font dans une direction opposée à ceux de l'hyposurrénalisme.

L'HYDRATATION CELLULAIRE

L'étude de ces problèmes nouveaux exige que soit tenu compte de l'action des hormones corticosurrénales sur le métabolisme des protéines et que soit appréciée la fraction de l'eau retenue, sous l'effet de la desoxycorticostérone à l'intérieur des cellules elles-mêmes et des différents tissus.

— La comparaison des variations pondérales, avec celles des masses interstitielles et plasmatiques réunies, semblait indiquer à CACHERA et BARBIER une déflation aqueuse globale de l'organisme après suspension du traitement.

— La recherche de la teneur en eau des tissus prélevés à l'autopsie fournit des résultats peu concluants qui n'indiquent cependant pas de transfert d'eau vers les tissus. CACHERA, MARNON et COLLAZO (Klin. Wochenscht. 14, 1107. 1935).

— HARROT a signalé un gonflement important des hématies dans l'insuffisance surrénale expérimentale. Chez l'homme, J. DECOURT et C. O. GUILLAUMIN ont observé (Presse Méd. 49. 656. 1941), au cours des phases d'insuffisance surrénale chez les addisoniens, un gonflement du volume globulaire coïncidant avec une augmentation de la concentration des protéines plasmatiques.

— Nous avons à cet effet appliqué la méthode de CRISTOL-BENEZECH au dosage de *l'eau des hématies dans la maladie d'ADDISON*.

Voici trois cas qui, suivis pendant plusieurs mois, nous ont permis de confronter les taux des divers composants de l'eau globulaire, aux stades successifs de la thérapeutique de la tuberculose surrénale.

OBSERVATION I. — V... Denise, 32 ans, Maladie d'Addison après pleurite gauche. Début progressif deux ans auparavant. Traitement intermittent par l'acétate de desoxycorticostérone.

PREMIER SÉJOUR HOSPITALIER FIN JANVIER 1948 (Observation rapportée dans le détail par MM. GIRAUD, MAS, BOYER, LATOUR et LABAUGE, à la Société des Sciences Médicales et Biologiques de Montpellier et du Languedoc méditerranéen, le 18 juillet 1948).

Maladie d'Addison classique avec asthénie, hypotension (10-7), pigmentation, amaigrissement. Poids: 47 kg. Cœur petit. DG': 125; D'G: 90 mm.

Bilan humoral initial: Chlore globulaire, 1 gr. 84; chlore plasmatique, 3 gr. 76; natrémie, 2 gr. 73; kaliémie, 0 gr. 23; glutathion réduit, 52 mmgr.; glutathion total: 64,5 mmgr.

La thérapeutique fut ajustée à plusieurs reprises (régime chloré alimentation libre).

Du 1^{er} février au 15 mars, injection quotidienne de 10 mmgr. d'acétate de desoxycorticostérone. Les données biologiques se modifient: tension artérielle 14-9; poids, 52 kg. Volume cardiaque très augmenté: DG': 145; D'G: 110 mm.; chlore globulaire, 2 gr. 41; chlore plasmatique, 4 gr. 33 par litre.

Du 15 mars au 5 mai: 5 milligrammes d'acétate de desoxycorticostérone par jour et 10 centigrammes d'extrait thyroïdien, régime déchloruré. Tension artérielle: 13-8; poids, 52 kg. DG': 130; D'G: 97 mm. Chlore globulaire, 1 gr. 86; chlore plasmatique, 3 gr. 52 par litre.

Le 5 mai, implantation de 400 milligrammes de desoxycorticostérone dans l'espace souscutané sous scapulaire droit.

En 5 jours, la situation devient inquiétante: poids, 56 kg.; tension artérielle, 13-9; DG': 150; D'G: 110 millimètres.

La dose d'extrait thyroïdien est portée à 40 centigrammes avec 1 gr. 50 de théobromine. Les index sont alors:

Eau libre: 460 grammes pour 1000;

Eau liée : 273 grammes pour 1000;

Eau totale: 743 grammes pour 1000.

En trois semaines, la situation se rétablit entièrement. La malade est en excellent état. Elle rentre chez elle sans traitement.

Ainsi, durant cette première partie de l'observation, nous avons assisté à des variations importantes et conjointes du volume cardiaque, du poids, du taux du chlore globulaire et plasmatique et de la tension artérielle. Il n'existait pas de déficit chloré globulo-plasmatique au début du traitement. L'administration d'extrait thyroïdien nous a paru corriger nettement la rétention hydrique. Celle-ci portait sans doute sur l'eau circulante et interstitielle, mais le dosage de l'eau des globules par la méthode de CRISTOL-BENEZECH montrait directement la part importante que prenait dans cette rétention, l'eau liée aux protéines globulaires, et, indirectement, l'eau liée à l'ensemble des protéines cellulaires et tissulaires,

DEUXIÈME SÉJOUR HOSPITALIER. La maladie est admise à nouveau à la clinique médicale le 20 janvier 1949. Pendant huit mois, son état général a été excellent, lui permettant de vaquer à ses occupations du ménage. Elle vient de contracter une grippe saisonnière, présente à nouveau une asthénie importante et nous est envoyée pour mise au point du bilan humoral, et nouvelle implantation éventuelle.

Les premiers pellets de désoxycorticostérone ne sont pas retrouvés sous la cicatrice souple et très pigmentée de la zone d'implantation.

La sédimentation globulaire horaire est de 55 mm. horaire. La tension artérielle est à 11/7, le poids de 49 kg.

Le cœur est petit: DG': 120; D'G: 90 millimètres. Dans l'ensemble des dérivations, l'électrocardiogramme montre un voltage médiocre. QRST: 34/100 de seconde, pour une fréquence de 85 contractions par minute.

Avant toute thérapeutique voici les données du bilan humoral: Natrémie, 3 gr.; kaliémie, 0 gr. 13; chlore globulaire, 2 gr. 29; chlore plasmatique, 3 gr. 94 par litre.

Eau libre: 630 grammes pour 1000;

Eau liée : 101 grammes pour 1000;

Eau totale: 731 grammes pour 1000.

L'azotémie, la glycémie, la réserve alcaline, les urines sont normales. Le métabolisme basal est augmenté de 13 %.

Du 1^{er} au 8 février, la malade reçoit chaque jour 5 *milligrammes* de désoxycorticostérone en injection. Son poids passe à 54 kg., la tension artérielle ne varie pas.

A partir du 8 février, la dose est portée à *dix milligrammes* par jour.

Le cœur est considérablement augmenté de volume: DG': 140; D'G: 105 millimètres. Le poids est à 55 kg. Dans les premiers jours une flèche tensionnelle est notée à 15,5/9, mais à partir du 20, la tension artérielle se stabilise à cette valeur.

Le bilan humoral est alors le suivant: natrémie, 2 gr. 80; kaliémie, 0 gr. 233; chlore globulaire, 2 gr. 29; chlore plasmatique, 3 gr. 94 par litre.

Eau libre: 510 grammes pour 1000;

Eau liée : 174 grammes pour 1000;

Eau totale: 684 grammes pour 1000.

Le 22 février, l'extrait thyroïdien à la dose de 0,10; 0,30 puis 0,40 gr. par jour, est associé à l'hormone surrénale. La stabilisation tensionnelle et pondérale est obtenue à 55 kg. et à 15-9. Bouffissure de la face, malaises et céphalées discrètes disparaissent. Le cœur garde ses dimensions: DG': 140; D'G: 105 millimètres.

Le 7 mars, *arrêt de la désoxycorticostérone, continuation de l'extrait thyroïdien* à 0,40 par jour. La chute pondérale est rapide, le poids de la malade redescend à 50 kg. en cinq jours. La tension artérielle descend plus lentement en 10 jours à 10-7.

Eau libre: 463 grammes pour 1000;

Eau liée*: 268 grammes pour 1000;

Eautotale: 731 grammes pour 1000.

L'eau libre descend, l'eau liée reste fortement élevée.

Le volume cardiaque se réduit: DG: 130; D'G: 95 millimètres.

A l'électrocardiogramme, le voltage est très bon, mais on observe une inversion de T.3 et un diaphasisme de T.2 QRST: 34/100 de seconde.

L'implantation est réalisée le 2 avril 1949 avec 100 milligrammes de désoxycorticostérone, l'extrait thyroïdien étant continué. La tension artérielle se stabilise à 13-8. La malade, en excellent état, rentre chez elle le 13 avril 1949.

OBSERVATION II. — J... Adrienne, 28 ans, maladie d'Addison avec foyer tuberculeux excavé, sous-claviculaire, gauche. Hospitalisation le 19 janvier 1949.

Amaigrissement, asthénie, mélanodermie, hypotension sont d'installation récente: trois mois environ. L'évolution du foyer pulmonaire remonte à l'allaitement du premier enfant en juin 1948. La malade est fébrile et expectore des bacilles de Koch.

Le foyer excavé, précisé par tomographie est assez réduit et présente un aspect nettement congestif.

La tension artérielle est 9,5-6; le poids de 38 kg.

Le cœur est petit, en goutte: DG: 130 millimètres; D'G: 97 mm.

L'électrocardiogramme est de voltage médiocre dans toutes les dérivations, l'onde T, partout peu voltée, est diaphasique en CF.4; les ondes rapides sont cisailées, QRST: 34/100 de seconde pour une tachycardie à 110.

La natrémie est de 3 gr. 1 par litre de sérum.

Azotémie (0,25); glycémie (1 gr. par litre); hémogrammes, réactions de la syphilis, urines, sont normaux.

Le traitement est commencé le 23 janvier et comporte l'administration quotidienne de 5 mmgr. de désoxycorticostérone et de 1 gr. 50 de streptomycine. Régime chloré alimentaire libre.

Le 2 février, la dose de désoxycorticostérone est portée à 10 milligrammes.

Le poids progresse lentement: 40 kg. La tension artérielle ne monte pas,

Le 15 février:

Eau libre: 610 grammes pour 1000;

Eau liée : 80 grammes pour 1000;

Eautotale: 690 grammes pour 1000.

Le traitement est poursuivi aux mêmes doses: l'état général est très amélioré, la malade devient active, sthénique, son poids passe à 43 kg.; à partir du 15 mars, la tension artérielle monte progressivement pour se stabiliser à 13-8.

Les bacilles de Koch disparaissent de l'expectoration; la lésion sous-claviculaire gauche se cicatrise et prend une allure fibrosante nette.

Les dosages humoraux sont repris le 31 mars; chlore globulaire, 2 gr. 13 par litre; chlore plasmatique, 3 gr. 67; natrémie, 2 gr. 9; kaliémie, 0 gr. 22; sérum albumine, 45 gr.; sérum globuline, 25 gr. par litre de sérum. Glutathion réduit: 16 milligrammes; glutathion total: 24 mmgr. pour 100 cm³ de sang.

Le 5 avril:

Eau libre: 444 grammes pour 1000;

Eau liée : 236 grammes pour 1000;

Eautotale: 680 grammes pour 1000.

Le volume cardiaque a augmenté: DG': 130; D'G: 110 millimètres. Le voltage de tous les éléments de l'électrocardiogramme est doublé: QRST: 34/100 de seconde pour une tachycardie à 100 contractions par minute.

L'implantation de 400 milligrammes de désoxycorticostérone est réalisée le 10 avril 1949.

OBSERVATION III. — M^{lle} Marie-Louise, 25 ans. Maladie d'Addison avec annexite tuberculeuse droite. Hospitalisation le 7 février 1949.

Amaigrissement, asthénie, mélanodermie, hypotension sont installés depuis 6 mois et accompagnés de crises douloureuses abdominales. Une annexite bacillaire droite est en évolution, avec fièvre.

Tension artérielle 9-6; poids, 41 kg.; métabolisme de base diminué de 6 %.

Le cœur est petit, en goutte; DG': 110 millimètres; D'G: 80 mm.

L'électrocardiogramme montre un voltage très faible des complexes rapides en D.I et CF.4, normal dans les autres dérivations. QRST: 31/100 de seconde pour une fréquence de 100.

Kaliémie, 0 gr. 18; natrémie, 3 gr. 84; glutathion réduit, 20,8 milligrammes; glutathion total: 40 mmgr. pour 100.

Azotémie, 0,28; glycémie, 1,04 par litre.

Une épreuve de charge, en acide ascorbique montre une rétention partielle avec élimination retardée sur plusieurs jours.

Le traitement par l'acétate de désoxycorticostérone est commencé le 17 février, à la dose quotidienne de 5 milligrammes en injections sous-cutanées, le régime chloré alimentaire demeurant libre. Le poids passe de 41 kg. à 43 kg. La tension artérielle ne varie pas. La malade ne présente pas d'œdèmes.

Le 26 février:

Eau libre: 480 grammes pour 1000;

Eau liée : 236 grammes pour 1000;

Eautotale: 716 grammes pour 1000.

A partir du 26 février, la dose quotidienne de désoxycorticostérone est de 10 milligrammes. Le poids reste à 42 kg. 5.

Le 8 mars:

Eau libre: 420 grammes pour 1000;

Eau liée : 280 grammes pour 1000;

Eautotale: 700 grammes pour 1000.

La malade reçoit en outre 1 gr. 50 de streptomycine par jour, à partir du 13 mars.

Le 23 mars, le poids est de 40 kg., la tension artérielle monte.

Le 30 mars, le clocher tensionnel devient inquiétant 18-10; il n'entraîne cependant aucun accident. Le volume cardiaque s'est considérablement accru: DG: 130 millimètres; D'G: 100 mm. L'électrocardiogramme montre une forte prédominance de l'onde R dans les dérivations périphériques et en CF4. QRST: 30/100 de seconde pour une fréquence de 100.

L'administration d'hormone est arrêtée.

La tension artérielle redevient normale en trois jours.

Le 3 avril 1949:

Eau libre: 464 grammes pour 1000;

Eau liée : 231 grammes pour 1000;

Eau totale: 695 grammes pour 1000.

Une implantation de 400 mmgr. d'acétate de désoxycorticostérone est réalisée. L'amélioration clinique se maintient.

En septembre, devant la réapparition d'une asthénie, on adjoint une injection hormonale quotidienne de 10 mmgr. La malade est revue le 23 novembre 1949; elle présente des œdèmes diffus. Sa tension artérielle est normale.

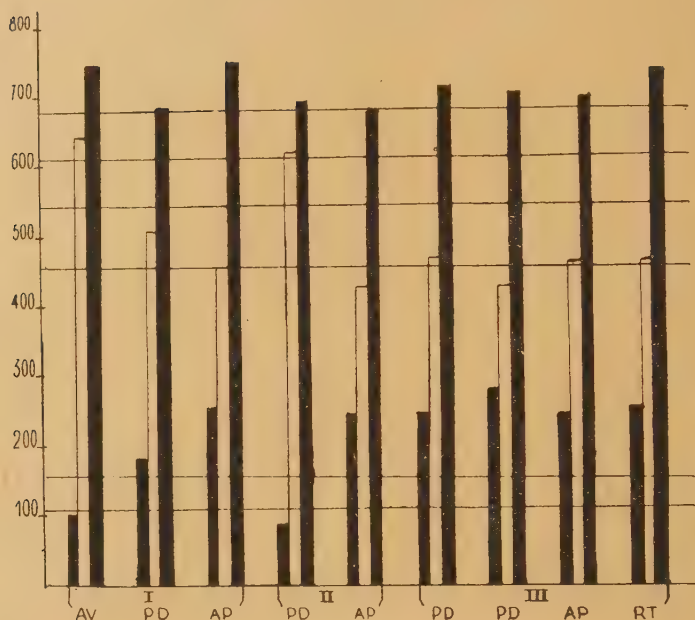
A cette date:

Eau libre: 470 grammes pour 1000;

Eau liée : 255 grammes pour 1000;

Eau totale: 725 grammes pour 1000.

Variations de l'eau globulaire
chez les addisoniens traités.



De l'étude de ces trois observations, plusieurs faits se dégagent. (1)

L'eau contenue dans les globules aux divers stades de la thérapeutique ne varie pratiquement pas, alors que les fractions libre et liée de l'eau globulaire subissent des variations importantes.

Les taux de l'eau totale sont compris en 680 et 743 grammes pour 1000, à la limite du taux maximum physiologique ou largement au-dessus. L'eau cellulaire dans la maladie d'Addison paraît donc toujours supérieure au taux normal.

(1) Ces observations ont déjà fait l'objet d'une étude complète antérieure: G. GIRAUD, H. LATOUR, A. LEVY, P. ABOUDARAM. *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, n° 25 bis 1949, p. 201

quelle que soit la valeur de la rétention hydrique interstitielle ou plasmatique. Nos malades ont été sujettes à des variations brusques et rapides du poids et de la tension artérielle, témoins des fluctuations de la masse sanguine ou de l'eau des espaces inter-cellulaires, sans que leur chiffre d'eau globulaire ne descende au-dessous de la limite maxima des taux physiologiques.

Pour les deux fractions de l'eau globulaire les variations se font, par contre, en sens inverse.

L'eau liée aux protéines, l'eau osmotiquement inerte et inactive, cette eau perdue pour les échanges ioniques, présente une courbe régulièrement ascendante lorsqu'est poursuivi le traitement par la désoxycorticostérone, que l'extrait thyroïdien lui soit ou non associé. Les chiffres de départ son bas; 101 grammes pour la première malade, 80 grammes pour la deuxième, la troisième présentait un taux d'eau élevé, 236 grammes, mais la détermination n'avait pas été strictement initiale elle avait été faite au dixième jour d'un traitement par la désoxycorticostérone. Il convient de remarquer que ces malades ne présentaient alors aucun signe de rétention hydrique et que leur volume cardiaque était particulièrement réduit, réalisant le petit cœur addisonien en goutte de Zondek.

Ultérieurement, et en cours de traitement hormonal, le taux de l'eau liée aux protéines globulaires s'élève pour atteindre des chiffres particulièrement élevés: 268, 236, 280 gr. respectivement. Parallèlement, l'image cardiaque s'agrandit considérablement; chez la première malade, la rétention hydrique s'exprime cliniquement par la bouffissure de la face, les céphalées, une flèche tensionnelle.

A l'inverse, l'eau libre des globules diminue régulièrement: des chiffres initiaux élevés de 630, 610, 480 gr. par litre, son taux descend à 463, 444 et 420 gr. par litre, pour remonter dans le dernier cas à 464 gr. lors de l'arrêt du traitement par la désoxycorticostérone.

La portée de tels faits nous paraît extrêmement grande.

1° *Le mécanisme d'action de la désoxycorticostérone* paraît plus complexe qu'il n'est communément admis.

— Il est bien certain que cette hormone corticale contrôle la réabsorption du sodium en tenant sous sa dépendance l'activité d'une substance contenue dans les cellules des tubes contournés.

Le fait fondamental de l'insuffisance surrénale est bien la déperdition par voie rénale d'ions Na et Cl. Cette perte d'électrolytes a pour conséquence un abaissement de la concentration osmotique du sang et des liquides extracellulaires qui provoque la déshydratation. Celle-ci s'installe à la suite d'un double mouvement d'eau vers les reins et vers les cellules, parce que le liquide intracellulaire qui a gardé sa pression osmotique initiale attire une partie de l'eau extracellulaire.

Ce sont ces fluctuations qu'indiquent les variations de la fraction d'eau libre globulaire notée dans nos observations. Ces perturbations sont immédiatement réversibles sous l'effet de la désoxycorticostérone et expliquent l'inflation liquidienne interstitielle et plasmatique observée au cours du traitement.

— mais un deuxième point nous paraît caractéristique : la désoxycorticostérone entraîne une anormale fixation d'eau par les protéines cellulaires, l'excluant ainsi du cycle des échanges osmotiques. Par elle se constitue, indépendamment des fluctuations chloruro-hydriques habituelles, une surcharge latente que n'exprime pas directement les bilans aqueux couramment utilisés.

Cette élévation progressive de l'eau liée, est le témoin des modifications physicochimiques des protéines globulaires. Il conviendrait d'étudier de plus près la liaison de ces protéines avec les molécules d'eau qu'elles incorporent et de tourner du milieu osmotique, une étude électrophorétique apporterait peut-être la notion de l'élévation de telle ou telle globuline. Les faits que nous apportons permettent de dénoncer et de suivre, l'action, lente mais certaine, qu'exerce

ce la corticosurrénale sur l'équilibre protéinique parallèlement à son action, plus directe, et rapide sur le métabolisme hydrochloruré.

Cette notion rapproche enfin par certains côtés les addisoniens traités des hypothyroïdiens francs: chez les uns et les autres, en effet, les index d'eau libre et d'eau liée globulaire sont déviés dans le même sens, et leurs bilans aqueux sont superposables.

Cette constatation nous a conduit à associer aux implantations de désoxycorticostérone, l'administration d'extrait thyroïdien à la dose de 30 à 40 centigrammes par jour. Nous nous sommes parfaitement trouvés de cette adjonction chez des addisoniens qui avaient antérieurement présenté des accidents par le fait de l'implantation isolée d'hormone surrénale substitutive.

Il est difficile de dégager de ce fond de rétention d'eau liée l'action de l'extrait thyroïdien: celui-ci nous a paru agir plus rapidement et efficacement sur l'eau libre. C'est d'ailleurs une action de cet ordre que nous envisageons à propos des hyperthyroïdies.

2° *Le mécanisme des accidents* observés au cours du traitement de la maladie d'Addison paraît s'éclairer d'un jour nouveau. Ces accidents sont de deux ordres:

— Certains paraissent dus à un excès d'action du produit utilisé. La rétention hydrosaline dépasse son but, des œdèmes apparaissent, la masse sanguine s'élève, le cœur augmente de volume, un œdème aigu du poumon peut éclater, assez souvent mortel, la déchloruration n'arrive souvent ni à prévenir, ni à juguler ces désordres.

— D'autres sont plus complexes: tels les cas d'hypertension artérielle sèche, les syndromes hydropigènes graves, les accidents nerveux ou hypoglycémiques, récemment rapportés. La rétention hydrochlorurée ne peut, seule, les expliquer, ils relèvent d'interventions associées parmi lesquelles les processus tissulaires jouent un rôle important; les phénomènes sont alors souvent irréversibles. L'implan-

tation de désoxycorticostérone paraît avoir créé une « maladie nouvelle » aux aspects de laquelle nous sommes encore peu habitués et qui nous laisse fréquemment désarmés.

Or, le fait le plus caractéristique de nos constatations est bien, sous l'influence de la désoxycorticostérone, cette liaison des molécules d'eau sous une forme fixée aux protéines, et exclue des échanges osmotiques. Elle est sans doute un des facteurs déterminants de l'irréversibilité de certains accidents dus aux implantations de désoxycorticostérone; il s'est alors produit autre chose qu'une simple rétention d'eau osmotiquement utilisable qu'attaquent directement et avec efficacité les thérapeutiques diurétiques habituelles.

Nous avons plus particulièrement en vue les accidents cardiaques et l'hypertension artérielle:

— Nous avons déjà souligné les variations conjointes du volume cardiaque et de l'hydratation globulaire dans nos observations. Semblables fluctuations du volume cardiaque ont déjà été notées par divers auteurs (L. de GENNES, CACHERA, ROUZAUD et COURTENAY).

LIAN, FACQUET et ALHOMME ont, en 1942, attiré l'attention sur l'intérêt considérable que présente l'exploration radiologique en série du volume du cœur au cours de l'insuffisance surrénale traitée par la désoxycorticostérone. Ils soulignent le fait que l'augmentation du volume cardiaque peut s'observer alors que cliniquement il n'y a ni œdèmes, ni signes nets d'insuffisance cardiaque, comme le remarquent également CACHERA et ses collaborateurs.

Ces auteurs pensent que ce sont surtout les variations de la masse sanguine qui régissent les variations de volume du cœur. Ils soulignent néanmoins la possibilité d'une fixation d'eau sur le myocarde et notent de ce point de vue les altérations électrocardiographiques observées. Il nous semble que l'élévation de l'eau liée aux protéines cellulaires est un phénomène non négligeable dans le déterminisme de ces manifestations; on peut de ce point de vue rapprocher

les modifications du volume cardiaque des addisoniens traités, du gros cœur observé dans le myxoedème. (1)

— la question des variations de la tension artérielle des addisoniens mérite également discussion. Cette question a été étudiée par plusieurs auteurs. THADDEA, DANISZ, VERNÉY et VOGT pensent que l'hormone corticale a une action sur le tonus vasculaire et sur l'équilibre vago-sympathique.

Beaucoup pensent, à la suite de de GENNES, que les accidents hypertensifs sont liés aux variations de la masse sanguine.

Toutefois les constatations expérimentales de SWINGLE et ses collaborateurs ont montré l'absence fréquente de parallélisme entre ces deux facteurs. D'autre part, CACHERA rapporte des exemples cliniques de dissociation complète entre les mouvements de l'eau et les chiffres de pression artérielle: on voit chez des addisoniens traités la tension artérielle s'élever progressivement alors que leurs liquides organiques sont depuis longtemps stabilisés à un niveau normal.

Il semble donc qu'un facteur indépendant des variations de la masse sanguine intervient dans la genèse de ces accidents.

De GENNES revenant sur ces observations d'hypertension artérielle sèche invoque un mécanisme rénal surajouté; les explorations de l'activité glomérulaire (inuline) et tubulaire (diodrast) semblent même indiquer les altérations constantes du fonctionnement rénal dans l'hyposurrénalisme (WATERHOUSE et KENT). Mais il est possible comme nous venons de le voir, qu'à côté des 11 oxycorticostéroïdes, la

(1) Pour plus de détails, le lecteur pourra se rapporter à une communication antérieure: G. GIRAUD, H. LATOUR et A. LEVY. « Variations confrontées de la masse du cœur et de la répartition respective de l'eau libre et de l'eau liée aux protéines globulaires chez les addisoniens traités par l'acétate de desoxycorticostérone et par l'extrait thyroïdien ». Soc. de Cardiologie, 18 décembre 1949, et Archives des Maladies du Cœur, n° 7, juillet 1950.

désoxycorticostérone elle-même ait une action sur les protéines: l'on est en droit d'envisager la possibilité de formation excessive de protéines hypertensives.

Il est incontestable que ces diverses notions comportent sur le plan pratique des corollaires importants qu'on ne doit méconnaître dans la conduite du traitement hormonal de la maladie d'Addison.

Il convient d'autre part, de souligner avec CACHERA, le danger d'une thérapeutique prolongée par l'hormone corticale de synthèse administrée à titre de tonique chez des sujets indemnes de toute affection surrénalienne.

AFFECTIONS POST-HYPOPHYSAIRES

L'intervention de la glande pituitaire dans l'équilibre hydrique est un fait bien connu. Les modifications de cet équilibre constituent l'élément physiopathologique essentiel des grands syndromes résultant d'un vice du fonctionnement post-hypophysaire.

I. — DIABETE INSIPIDE

L'ampleur excessive de la circulation aqueuse au cours du diabète insipide a suscité de multiples travaux. L'origine de ce trouble n'est plus guère discutée actuellement: personne ne met en doute l'intervention de la neurohypophyse que la lésion initiale siège dans le lobe postérieur lui-même ou dans les noyaux hypothalamiques dont les corrélations avec l'hypophyse ont été soulignées par de très nombreux auteurs (ROUSSY et MOSINGER). Par contre le problème physio-pathologique du diabète insipide reste l'objet de discussions très vives. Nous nous contentons de les rappeler brièvement.

1° *Pour certains auteurs*, un dérèglement fonctionnel du rein est initialement en cause: la polyurie est ici primitive. Cette intervention du rein est d'ailleurs différemment interprétée: tandis que ERIC MEYER, MEYER BICH soupçonnent un véritable diabète chlorurique, la plupart des partisans de cette théorie invoquent une diminution du pouvoir con-

centrateur des reins pour le chlorure de sodium (DEBRE et JULIEN-MARIE). La polyurie constitue un mécanisme de suppléance pour débarrasser l'organisme de l'excès de sel. Les travaux physiologiques récents sur le contrôle de la réabsorption rénale de l'eau par la posthypophyse ont donné un regain d'actualité à cette théorie.

2° *La théorie nerveuse* invoquant la précession de la soif sur la polyurie est ancienne: en 1881, LACOMBE faisait de l'affection une véritable « vésanie de la soif ». Elle a été reprise dans ces dernières années par R. KOURILSKY et ses collaborateurs qui font intervenir un trouble de la régulation centrale de la soif à l'origine de la grande majorité des diabètes insipides.

Cette hypothèse s'appuie sur diverses notions.

— arguments cliniques: dans le plus grand nombre de cas, la polydipsie précède la polyurie.

— arguments physio-pathologiques: la réduction des apports liquidiens permet de réduire la polyurie, le sel agit défavorablement parce qu'il excite la soif.

— argument thérapeutique: KOURILSKY a observé la disparition instantanée de la sensation de soif au cours d'une intervention décompressive pour kyste arachnoïdien; la disparition de la polyurie a été dans ce cas plus tardive.

3° *La théorie tissulaire* proposée par M. LABBE, VIOLLE et GILBERT DREYFUS a été reprise récemment par ALAJOUANINE et THUREL. Elle s'exprime clairement dans la conclusion du rapport de ces derniers auteurs à la Réunion Neurologique de Paris en 1946: « Le diabète insipide n'est donc ni une maladie des reins, ni une maladie de la soif: polyurie et polydipsie sont deux manifestations concomitantes d'un même trouble; la perte par les tissus de leur pouvoir de fixer l'eau, pouvoir qui leur est conféré par la sécrétion post-hypophysaire et qu'ils perdent lorsque celle-ci ne s'effectue plus normalement du fait des lésions du centre régulateur infundibulotubérien ».

Telles sont les 3 théories qui ont suscité au cours des dernières années des controverses passionnées. En regard de ces multiples études, rares sont les travaux consacrés à la répartition des liquides biologiques au cours du diabète insipide.

Comme R. S. MACH y insiste justement, il est très vraisemblable, bien que des déterminations volumétriques manquent sur ce point, que la quantité d'eau des liquides extracellulaires est augmentée. En effet, l'accord est unanime pour admettre, quel qu'en soit le mécanisme déterminant, une rétention saline dans l'organisme au cours du diabète insipide. Un tel état provoque un transfert hydrique des cellules vers le milieu extra-cellulaire d'où l'absence habituelle d'hyperchlorémie.

Ce déséquilibre hydrominéral explique trois des caractères du diabète insipide.

— la chloruration excessive peut avoir des effets dangereux; la mauvaise tolérance habituelle des malades au régime hypersalé peut aboutir à un état grave et parfois à la mort (FANCONI); la surcharge chlorurée ne fait, en effet, qu'accentuer le mouvement d'eau hors des cellules.

— le régime déchloruré, au contraire, exerce une action modératrice sur l'importance du déséquilibre par un mécanisme inverse, grâce à un abaissement de la pression osmotique des liquides extracellulaires (LABBE, LEREBOUILLET, JULIEN-MARIE, KOURILSKY).

— l'injection d'un diurétique mercuriel (DECOURT) agit exactement comme le régime déchloruré: en provoquant une élimination saline importante elle tend à rétablir un équilibre hydrique normal.

Un appauvrissement du stock hydrique cellulaire est donc probable, les cellules étant privées d'une partie de leur eau.

Depuis plus de 40 ans ce problème de l'état des tissus au cours du diabète insipide a préoccupé les physiopathologistes. Dès 1918, VEIL insista (*Bioch. Zeitschrift* 91. 1918 - 317 - 388) sur l'importance des échanges aqueux à l'éche-

lon cellulaire; chez certains malades les tissus ne peuvent retenir l'eau (diabète avec hyperchlorémie) tandis que d'autres la conservent (diabète avec hypochlorémie).

Cette distinction ne fut pas maintenue par les travaux ultérieurs (LABBE et AZERAD; RATHERY et JULIEN-MARIE). En 1928, LABBE, VIOLLE et GILBERT DREYFUS invoquent une hydrophobie tissulaire à l'origine du diabète insipide.

Quelle que soit l'interprétation pathogénique de cet état de deshydratation cellulaire, sa réalité paraît confirmée par des faits précis:

— *Certaines circonstances cliniques* sont évocatrices:

Nombreuses sont les observations où l'installation du diabète insipide s'accompagne d'une chute de poids immédiate et rapide. L'opothérapie post-hypophysaire ramène la courbe pondérale à son niveau antérieur. Si le malade traité continue à boire comme avant le traitement, divers malaises peuvent survenir mettant en évidence l'action tissulaire de la posthypophyse. De même, dans une observation de LESNE, LIEVRE et BOQUIEN concernant un enfant de 3 ans 1/2, chaque prise nasale de posthypophyse était suivie après 4 heures d'une bouffissure du visage et d'une infiltration des téguments.

D'autres faits sont également caractéristiques, en particulier l'absence de toute sudation spontanée ou provoquée, impliquant une deshydratation des téguments car la sécrétion sudorale s'effectue aux dépens de l'eau des tissus. Un autre moyen de mettre en évidence la deshydratation tissulaire est l'étude des effets de la saignée: celle-ci n'entraîne pas chez les malades la dilution sanguine habituellement observée, fait qu'on peut expliquer par le défaut de réserves d'eau tissulaire.

Enfin, la tolérance des malades pour l'alcool résulte de ce que l'eau contenant en solution de l'alcool n'imprègne pas les tissus: ALAJOUANINE rappelle à ce propos qu'un malade de PIDOUX pouvait boire en une seule séance 20 litres de vin et 1 litre d'alcool sans éprouver le moindre trouble.

Mais ces diverses constatations n'apportent que des preuves indirectes d'une deshydratation qui n'est pas biologiquement prouvée. KOURILSKY prétend même que les tissus sont en état de rétention aqueuse: l'étude qui a amené l'auteur à ces constatations est basée sur l'analyse des liquides interstitiels obtenus par cryocautère pour éviter l'élément inflammatoire du vésicatoire; elle ne donne cependant pas de résultats bien convaincants.

Bien plus significatifs nous paraissent les *résultats de l'étude de l'hydratation des hématies*.

Dans deux cas de diabète insipide, J. DECOURT et Ch. O. GUILLAUMIN ont noté que la charge aqueuse des hématies était plus élevée lorsque le malade était soumis à l'extrait posthypophysaire que lorsqu'il en était privé. Cet extrait semble donc favoriser la rétention de l'eau dans les éléments cellulaires des tissus. DECOURT a de même observé l'augmentation de l'eau globulaire après injection d'un diurétique mercuriel au moment où la sensation de soif était atténuée.

Enfin, étudiant au cours de l'épreuve de la soif, les variations de la teneur en eau et en électrolytes des globules et du plasma, le même auteur a observé avec GUILLAUMIN et DEYSSON des variations faibles mais de même sens. Nous rapportons ici ces résultats (pour les globules):

GLOBULES	Malade désaltéré	Malade assoiffé
Extrait sec	350	371
Densité	1.086	1.089
Eau	711	701
Chlore	1,86	1,94
Sodium	0,36	0,43

Ces variations sont peu importantes mais DECOURT souligne qu'elles correspondent à des épreuves de soif de courte durée. Comme le milieu sanguin est le dernier à refléter les désordres pathologiques, l'auteur pense que des troubles plus profonds intéressent les cellules des divers tissus,

Nous-mêmes avons appliqué la méthode CRISTOL-BENEZECH à l'étude de quelques cas de diabète insipide. Seule une observation antérieure de RIMBAUD, SERRE, PASSOUANT, BENEZECH et PINEAU fait état de semblables données.

Voici nos résultats:

I. — Mme P... Marguerite, 45 ans. Diabète insipide avec tuberculose pulmonaire. Deux déterminations ont été pratiquées, l'une en phase polyurique (9 litres par jour), l'autre sous l'effet de l'opothérapie posthypophysaire (diurèse de 24 heures ramenée à 2 litres).

A noter que le volume globulaire moyen n'a pas varié de $92 \mu^3$ lors des deux mesures.

Phase polyurique:

Eau totale . . .	647
Eau libre	510
Eau liée	137 (grammes p. litre de globules)

Pendant le traitement:

Eau totale . . .	718
Eau libre	520
Eau liée	198 (grammes p. litre de globules)

II. — P..., 4 ans. Maladie de Hand Schuller Christian avec diabète insipide. Diurèse quotidienne: 5 litres.

Avant traitement (volume globulaire moyen: $86 \mu^3$):

Eau totale . . .	634
Eau libre	540
Eau liée	94 (grammes p. litre de globules)

Avec extrait post-hypophysaire (vol. glob. moyen: $87 \mu^3$):

Eau totale . . .	679
Eau libre	486
Eau liée	193 (grammes p. litre de globules)

III. — P.... 8 ans. Diabète insipide d'étiologie indéterminée; une seule détermination est pratiquée en phase polyurique.

Eau totale . . .	600
Eau libre	480
Eau liée	120 (grammes p. litre de globules)

IV. — S.... 45 ans. Diabète insipide syphilitique.

Sans traitement (polyurie: 6 litres par 24 heures):

Eau totale . . .	610
Eau libre	490
Eau liée	120 (grammes p. litre de globules)

Avec extrait post-hypophysaire:

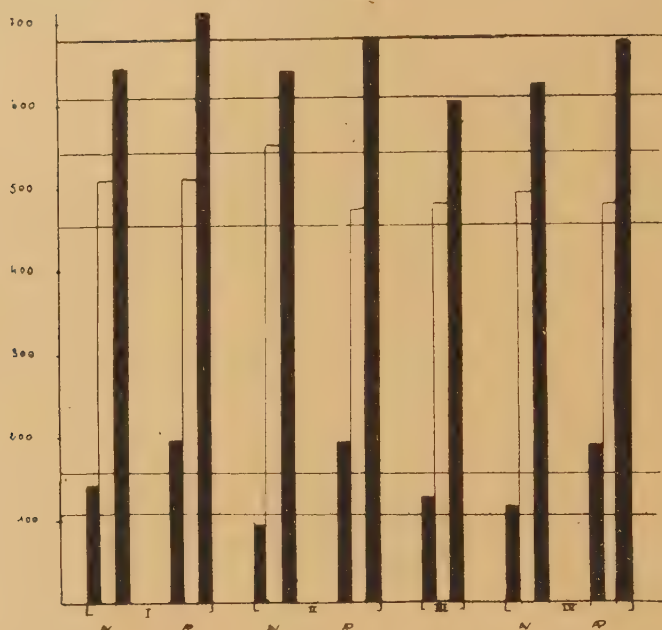
Eau totale . . .	666
Eau libre	486
Eau liée	180 (grammes p. litre de globules)

V. — M. B... Polyarthrite chronique. Obésité. Polyurie insipide.

Eau totale . . .	751
Eau libre	519
Eau liée	232 (grammes p. litre de globules)

Nous ne tenons pas compte de ce résultat dans cette étude car le cas clinique très complexe met en jeu des facteurs endocriniens multiples.

L'eau globulaire au cours du diabète insipide.
Variations par traitement.



Dans l'ensemble, ces divers résultats sont assez concordants. Comme DECOURT, nous notons une augmentation de la charge aqueuse des globules sous l'action du traitement post-hypophysaire. Les chiffres d'eau totale sont, en effet, avant traitement aux limites inférieures des variations physiologiques, l'opothérapie les ramène à des taux normaux ou supérieurs à la normale.

Mais l'étude des fractions d'eau libre et d'eau liée apporte des renseignements très intéressants: dans les trois cas où nous avons étudié l'action de l'extrait post-hypophysaire celle-ci s'est marquée par des variations de même sens: les chiffres d'eau libre ont peu varié (baisse légère dans un cas, stationnaires dans les deux autres). Ce qui nous paraît par contre important au cours du diabète insipide, c'est la baisse notable du chiffre d'eau liée aux protéines globulaires. Dans un cas ce chiffre est très au dessous de la normale, dans les

deux autres il est aux limites inférieures des variations physiologiques. Sous l'effet de l'opothérapie posthypophysaire, le chiffre d'eau liée revient à la normale et la dépasse même quelque peu.

Ces faits semblent indiquer une intervention autre que celle de facteurs osmotiques dans le mécanisme d'action de l'hormone posthypophysaire; celle-ci paraît agir sur les éléments cellulaires eux-mêmes et être indispensable à la fixation de l'eau par les cellules.

Cette hypothèse nous paraît plus séduisante encore si nous la confrontons avec les résultats notés dans l'observation déjà citée de L. RIMBAUD et ses collaborateurs. Les index d'hydratation globulaire ont été étudiés ici sous l'effet de l'injection de diurétiques mercuriels. Dans ce cas, la charge en eau des cellules a augmenté aux dépens de l'eau libre, la fraction d'eau liée initialement basse continuant à s'abaisser.

	<i>Avant Neptal</i>	<i>Après Neptal</i>
Eau totale	649	675
Eau libre	536	640
Eau liée	113	34

Un tel résultat ne nous étonne guère: le Neptal agissant par déchloration et mettant en jeu des phénomènes strictement osmotiques on comprend l'action isolée sur l'eau libre.

Nous ne saurions tirer de conclusion d'une étude trop fragmentaire. Mais des travaux plus approfondis permettront peut-être de jeter un jour nouveau sur la conception des troubles physicochimiques tissulaires dans la physiopathologie du diabète insipide.

II. — OLIGURIE HYPOPHYSAIRE

Au cours des états avec « oligurie primaire pathologique » individualisés par ZONDEK, les troubles de l'équilibre aqueux s'opposent à ceux observés dans le diabète insipide. Bien souvent l'origine post-hypophysaire est associée à d'autres déviations endocriniennes (nous y reviendrons à propos des obésités).

Toutefois certains états réalisent une obésité cérébro-pituitaire pure telle que l'avait décrit ZONDEK. A l'aide de bilans très précis, KOURILSKY a montré dans un tel cas l'intégrité de la fonction rénale et le déficit net de l'élimination hydrochlorurée.

Dans deux circonstances cliniques de cet ordre, la mesure des index d'hydratation des hématies a montré des déviations franchement opposées à celles précédemment décrites au cours de diabètes insipides.

		EAU TOTALF	EAU LIBRE	EAU LIÉE	VOL. GLOB. μ^3
M ^{me} L., 42 ans	N° 309	683	460	223	90
M ^{me} B., 37 ans	N° 252	720	501	219	89

L'augmentation des chiffres d'eau liée aux protéines globulaires est le fait essentiel. Ces données confirment ce que nous avançons plus haut sur le rôle de l'hormone post-hypophysaire dans la fixation de l'eau.

THYROÏDE

La glande thyroïde est de toutes les glandes endocrines celle dont l'action sur l'équilibre aqueux est la plus anciennement connue.

Les constatations initiales de MURRAY (1891) ont trouvé confirmation dans de très nombreuses études. Mais pendant longtemps seule l'intervention thyroïdienne sur les éliminations d'eau a été retenue; plus récemment l'étude de la répartition des liquides biologiques au cours des affections thyroïdiennes a apporté des éléments nouveaux très instructifs. A côté de facteurs rénaux, interviennent dans cette régulation des facteurs métaboliques et tissulaires non négligeables.

Ce sont les résultats de ces divers travaux et les faits nouveaux qu'apporte la détermination de l'hydratation des hématies au cours des affections thyroïdiennes que nous analysons maintenant.

I. — HYPOTHYROIDIES

Les anomalies d'hydratation de l'organisme au cours du myxœdème sont anciennement connues. De nombreux travaux ont essayé d'en préciser le mécanisme mais des documents précis manquent encore.

L'existence d'une rétention aqueuse chez les hypothyroïdiens ne fait pas de doute. L'observation clinique offre des faits évocateurs.

Déjà l'infiltration des téguments est assez spéciale mais les poussées d'œdèmes fréquentes dans l'évolution de l'hypothyroïdie sont le témoin d'une rétention hydrique.

En dehors de toute atteinte cardiaque ou rénale on a pu observer des œdèmes simples, des épanchements circonscrits dans les séreuses (péricarde notamment) ou enfin une anasarque généralisée. CACHERA et ses collaborateurs ont consacré à cette question un important travail (1946) ; ils proposent de distinguer parmi ces états deux variétés que distingue la teneur en protides des liquides épanchés.

a) Certains épanchements sont riches en protides. EVANS en 1932 signale le premier ce fait et décrit le « liquide de myxœdème ». E. MAY et ses collaborateurs ont vérifié sous l'action du traitement thyroïdien la correction de ce taux exagéré des protides. Le caractère de ces liquides est dû aux propriétés biochimiques spéciales du sérum et des tissus dans l'hypothyroïdie.

b) D'autres anasarques sont parfois observées (MEYER - BISCH, ACHARD, MUSSO-FOURNIER, CACHERA et BARBIER). Ce liquide, analogue à un transsudat, est pauvre en protides. Comme le remarquent CACHERA et BARBIER, il est possible que des facteurs adjuvants (dénutrition, insuffisance hépatique) interviennent dans la rétention d'eau, mais outre que ceux-ci ne sont pas absolument vérifiés, l'efficacité remarquable du traitement thyroïdien prouve que l'hypothyroïdie est la condition principale de cette rétention.

D'ailleurs, même dans les véritables « liquides de myxœdème » on note des variations considérables. Parfois la teneur est très différente selon le secteur exploré: 70 pour 1000 (ascite), 40 pour 1000 (hydrothorax), dans un cas de HARVIER et LEMENAGER.

A côté de cette rétention hydrique cliniquement extériorisée, il est possible de mettre en évidence au cours de tout myxœdème un trouble du même ordre demeuré latent. Après EPPINGER, DECOURT, VERLIAC et GORIN ont démon-

tré par des épreuves de diurèse provoquée que l'hypothyroïdie engendre une capacité très anormale de retenir l'eau dans l'organisme: il existe un retard de l'élimination de l'eau ingérée qui sous l'influence de l'extrait thyroïdien fait place à une accélération considérable.

Ce ralentissement du transit aqueux ne peut être mis sur le compte d'un trouble circulatoire: il n'y a pas de signe d'insuffisance cardiaque et l'orthostatisme modifie peu l'épreuve. Les essais de chloruration associée permettent d'éliminer l'intervention d'un facteur rénal. DECOURT admet une fixation tissulaire de l'eau. Il convient de rapprocher ces résultats des constatations expérimentales de BERNARDBEIG et SENDRAIL qui ont observé une résorption accélérée de la boule d'œdème chez le lapin thyroïdectomisé.

La plus grande incertitude persiste pour expliquer cette rétention d'eau au cours du myxœdème.

Elle résulte probablement de modifications tissulaires: surcharge en albumine, anomalies du rapport cholestérol-acides gras, rétention sodique: celles-ci dépendant du ralentissement des échanges.

A la suite des travaux de MAHAUX, certains (LÉPER et VIGNALOU, CACHERA et BARBIER) ont émis l'hypothèse d'une origine diencéphalohypophysaire de ces perturbations.

Du point de vue physiopathologique, on ne peut tenir compte des perturbations humorales pour expliquer la rétention aqueuse.

Des discordances notables sont observées pour le taux des protides sanguins: leur élévation est parfois notée portant surtout sur la sérine (DECOURT, MEYER et GUILLAUMIN), d'autres fois les chiffres trouvés sont normaux (EVANS et E. MAY). De même l'étude de la chlorémie prête à discussion: étudiant les échanges chlorés chez les hypothyroïdiens, DECOURT a mis ceux-ci à un régime déchloruré. La chlorémie d'un sujet atteint de myxœdème, privé de sel, s'abaisse à des chiffres nettement pathologiques. Le chlore plasmatique passe de 3,57 à 3,17. Il remonte sous

l'influence de la rechloruration. Y a-t-il véritablement dans ces cas une déchloruration ou simplement hypochlorémie par dilution ?

En fait, seule l'étude de la répartition des liquides dans les divers compartiments permet de résoudre un certain nombre de problèmes que pose l'étude de l'hypothyroïdie.

Sur ce point, l'on ne possède que des résultats parcellaires et très peu nombreux :

THOMPSON puis GIBSON et HARRIS ont constaté une réduction du volume plasmatique de 15 à 20 % de la normale au cours de l'insuffisance thyroïdienne non compliquée d'œdème.

CACHERA et BARBIER ont étudié les mouvements de l'eau dans un cas d'anasarque myxoédémateuse sous l'effet du traitement thyroïdien : la diurèse a presque décuplé et le poids a marqué une déflation rapide de 21 kg. en 15 jours.

L'épreuve jumelée au rhodanate de sodium et au bleu Chicago montre des modifications intéressantes : à une phase d'amélioration thérapeutique, alors qu'il n'existait aucun indice clinique d'œdème, les liquides lacunaires représentaient 26.3 % du poids théorique, donc une hydratation encore nettement excessive. Comme l'indiquent les auteurs, on ne peut, pour des raisons que nous avons déjà rappelées, tenir compte des déterminations volumétriques faites en pleine phase d'anasarque.

Les mesures du volume plasmatique sont également intéressantes. Celui-ci était très fortement accru (9,1 % du poids théorique) au maximum des œdèmes. Dans une phase de guérison apparente, il se trouvait encore à 7,4 %. C'est une valeur identique qui est retrouvée au début d'une rechute œdémateuse alors qu'il existait déjà une forte augmentation des liquides interstitiels. Le volume du plasma paraît donc n'augmenter que tardivement pour une inflation aqueuse extrême.

Des données aussi fragmentaires ne permettent pas de conclusions sur l'état d'hydratation des hypothyroïdiens. En particulier, l'on manque de renseignements sur la charge en eau des cytoplasmes cellulaires eux-mêmes.

L'EAU DES HÉMATIES

CHEZ LES HYPOTHYROÏDIENS

Nos recherches ont porté sur 14 états hypothyroïdiens indiscutables avec métabolisme basal franchement abaissé. Chez aucun des malades il n'existait d'indice clinique d'œdèmes.

Les résultats peuvent être groupés de la façon suivante :

1° *Hypothyroïdies cliniquement évidentes*

M^{me} A..., 38 ans. Hypothyroïdie clinique et obésité légère. Métabolisme basal abaissé de 27 %.

Eau totale . . .	816
Eau libre	427
Eau liée	419 (gr. p. litre de globules)

M^{me} L..., 72 ans. Grand myxœdème post-radiothérapique avec myopathie, hypothyroïdienne. Métabolisme basal abaissé de 36 %.

Eau totale . . .	809
Eau libre	490
Eau liée	319 (gr. p. litre de globules)

Etienne G..., 14 ans. Myxœdème et infantilisme par diencephalite rhumatismale. Métabolisme basal abaissé de 18 %.

Eau totale . . .	640
Eau libre	410
Eau liée	230

Un mois après traitement par le lobe antérieur d'hypophyse les index se rapprochent de la normale.

Eau totale . . .	707
Eau libre	510
Eau liée	197

M^{me} D..., 31 ans. Grand myxœdème endémique avec péricardite, mégacolon et énorme goitre. Métabolisme basal abaissé de 47 %. Trois semaines après traitement par l'extrait thyroïdien les chiffres obtenus sont plus proches de la normale.

Eau totale . . .	734
Eau libre	575
Eau liée	159

M^{me} C..., 55 ans. Hypothyroïdie clinique post-ménopausique. Métabolisme basal abaissé de 40 %.

Eau totale . . .	740
Eau libre	520
Eau liée	220

M^{me} S..., 56 ans. Hypothyroïdie de la ménopause. Métabolisme basal abaissé de 22 %.

Première détermination après 20 jours de traitement.

Eau totale . . .	703
Eau libre	539
Eau liée	164

Deuxième détermination après 50 jours de traitement.

Eau totale . . .	687
Eau libre	554
Eau liée	133

M. I..., 27 ans. Myxœdème avec myopathie hypothyroïdienne de type myotonie. Métabolisme basal abaissé de 26 %.

Eau totale . . .	701
Eau libre	540
Eau liée	161

B... 16 ans. Myxœdème et infantilisme. Métabolisme basal abaissé de 20 %.

Eau totale . . .	751
Eau libre	519
Eau liée	232

Ces résultats sont groupés dans le tableau suivant où nous donnons en outre les chiffres du volume moyen des hématies (v.) exprimé en μ^3 (1).

N° DOSAGE	NOMS	MÉTAB. BAS.	EAU TOTALE	EAU LIBRE	EAU LIÉE	VOLUME
50	A	27 %	816	427	419	88
2	L	36 %	809	490	319	95
14	G	18 %	649	410	230	
18			707	510	197	
1	D	47 %	734	575	159	
26	C	40 %	740	520	220	
165	S	22 %	703	539	164	91
212			687	554	133	92
191	I	26 %	701	540	161	100
295	B	20 %	751	519	232	88
306	L	28 %	670	501	169	87

Les chiffres de l'eau globulaire totale sont ici tous élevés parfois fortement au-dessus des limites supérieures des variations physiologiques.

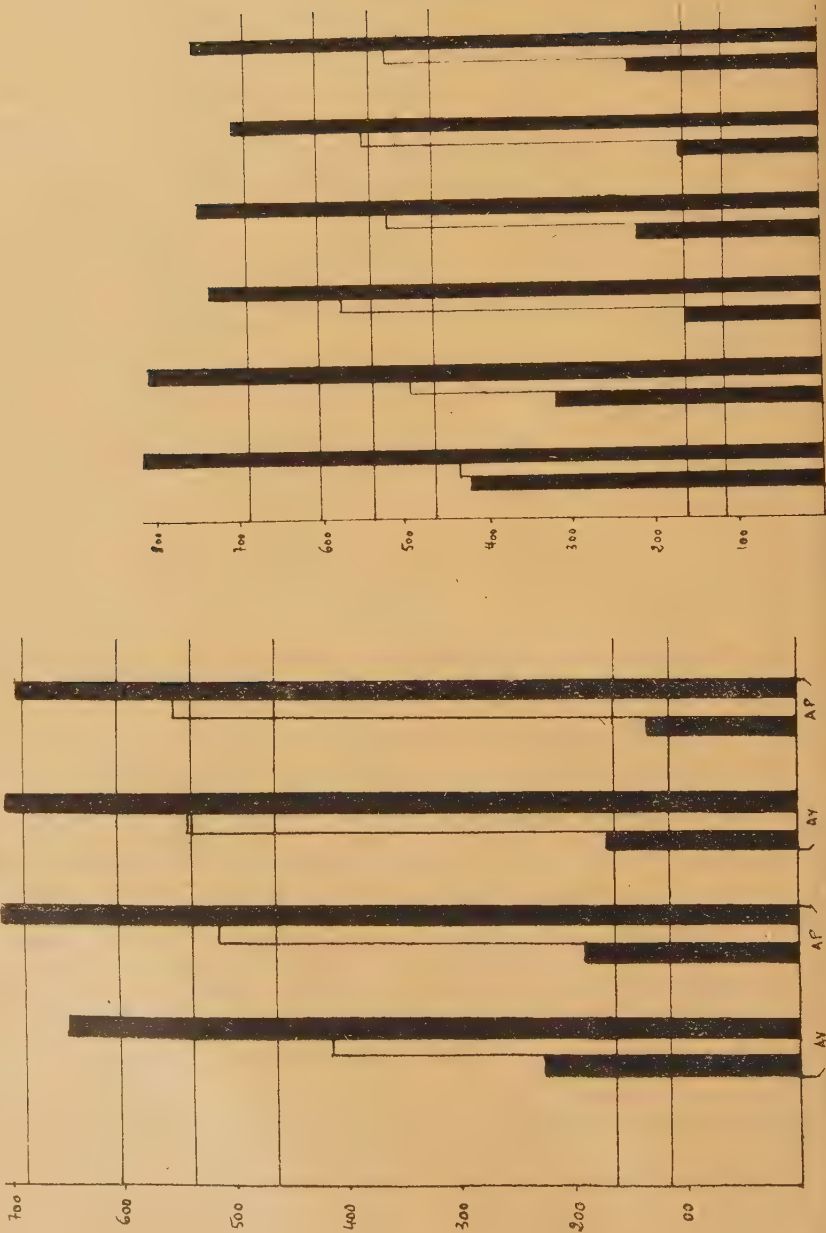
Les chiffres de l'eau liée aux protéines sont également ou fortement élevés ou à la limite supérieure de la normale.

Les chiffres de l'eau libre des globules sont soit abaissés soit dans les limites de la normale ou légèrement élevés.

A noter que dans les deux cas où nous avons pu suivre l'action des extraits thyroïdiens, celle-ci se marque par une correction des index anormaux.

(1) Une partie de ces résultats a déjà fait l'objet d'une discussion: G. GIRAUD, H. LATCUR, A. LEVY et P. ABOUDARAM, L'eau des hématies au cours des affections thyroïdiennes, Congrès français de Médecine, Genève, octobre 1949.

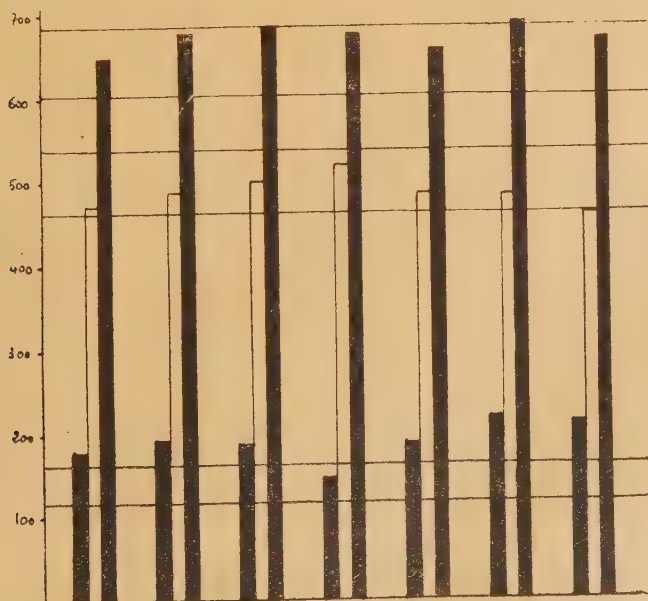
Variations de l'eau globulaire chez les hypothyroïdiens traités.



2° Hypothyroïdies latentes

Nous groupons ici 7 observations où seule la détermination du métabolisme de base a permis le diagnostic formel d'hypothyroïdie.

N° DOSAGE	NOMS	MÉTAB. BAS	EAU TOTALE	EAU LIBRE	EAU LIÉE	VOLUME
18	M.	— 12 %	647	470	177	87
22	P.	— 16 %	681	480	196	92
254	G.	— 20 %	676	500	181	
273	L.	— 12 %	660	521	149	88
25	T.	— 15 %	697	480	180	
302	F.	— 15 %	670	478	219	88
3	B.	— 20 %	670	460	210	93



L'eau des hématies au cours des hypothyroïdies latentes.

Les variations des index d'eau globulaire se font dans le même sens que précédemment : les chiffres d'eau totale sont tous aux limites supérieures des variations physiologiques, l'augmentation portant sur la fraction de l'eau liée aux protéines globulaires.

Il y a donc, au cours des hypothyroïdies, une véritable surcharge hydrique des cellules: en effet, les chiffres trouvés indiquent des volumes globulaires moyens normaux ou très peu élevés. Une macrocytose « œdémateuse », même très considérable, arriverait d'ailleurs mal à expliquer les indices d'eau totale particulièrement élevés observés chez certains malades. C'est donc une augmentation réelle de l'eau liée aux protéines globulaires qui paraît intervenir.

Cette notion apparaît particulièrement intéressante :

1) L'interprétation du gros cœur myxoédémateux (ZONDECK) doit en tenir compte. A côté de l'infiltration du myocarde, une part de plus en plus grande a été faite à la suite de GARCIN et ses collègues à l'existence d'une péricardite.

Or, si l'hyperhydratation cellulaire est l'élément fondamental du myxoœdème, aucune raison n'explique que le cœur échappe à la loi commune. L'épanchement péricardique n'apparaît pas comme l'élément initial.

2) Il est possible en effet, à la lumière des données précédentes, de concevoir plusieurs étapes dans la rétention aqueuse au cours de l'hypothyroïdie. Une première étape cellulaire liée aux modifications physico-chimiques du cytoplasme en rapport avec le ralentissement des échanges. Ce mode de rétention est constant. Un deuxième processus peut lui faire suite : l'infiltration des liquides interstitiels qui se réalise à la faveur d'altérations de la membrane cellulaire et où interviennent peut-être des facteurs adjuvants. L'augmentation du plasma ne survient qu'à la phase ultime (CACHERA).

3) L'action de l'opothérapie thyroïdienne s'éclaire elle aussi : outre l'action rénale probable, l'action déshydratante sur la cellule elle-même paraît importante. Ainsi s'expli-

quent les heureux effets des extraits thyroïdiens dans le traitement des œdèmes des addisonniens traités par désoxycorticostérone dont les index d'eau globulaire varient dans le même sens que ceux des hypothyroïdiens.

II. — HYPERTHYROIDIES

A la suite des travaux classiques, on admettait généralement que l'hyperthyroïdie agit sur les mouvements de l'eau en créant un état de déshydratation. Les nombreuses études consacrées aux éliminations aqueuses dans la maladie de Graves-Basedow indiquent l'action nettement stimulante de l'excès d'hormone thyroïdienne.

— L'effet diurétique de celle-ci est bien connue chez les sujets normaux. De nombreuses expériences corroborent cette notion chez l'animal (HATAFUKI 1933, MAHONEY et SHEEHAN 1935). L'état de la diurèse a été moins exploré au cours de l'hyperthyroïdie : en 1917, CHVOSTECK signale une polyurie légère dans certains cas.

— Il existe d'autre part une élimination aqueuse excessive par perspiration cutanée au cours de la maladie de Basedow. Ce fait signalé en 1904 par SCHWENKEN-BECKER est confirmé par de nombreux travaux (SCHITTENHELM et EISR 1928, HELLER 1929, LASZLO 1930, JORÈS 1930). En 1935, CZIKE et SZEL ont montré la nette prévalence sur la diurèse des éliminations extra-rénales et en particulier cutanées (65 à 80 % du total).

Ces diverses constatations paraissent prouver l'action déshydratante de l'hormone thyroïdienne. Toutefois, il semble qu'on n'a pas tenu grand compte de certaines notions cliniques signalées depuis longtemps, à savoir l'existence d'œdèmes basedowiens. D'autre part, des travaux récents ont apporté des faits nouveaux et précis sur la physiopathologie des mouvements de l'eau chez les hyperthyroïdiens.

L'observation clinique courante au cours de la maladie de Basedow montre souvent une inflation hydrique anormale, en dehors de tout facteur cardiaque, hépatique ou angio-neurotique surajouté. Il y a déjà longtemps, DIEULAFOY et MILLARD (1888) nous ont appris à connaître les œdèmes jambiers des basedowiens souvent discrets, parfois importants; vers la même époque, MAUDE (1891), MAC KENZIE (1897) distinguent diverses variétés : œdèmes mous généralisés ou localisés aux paupières et œdèmes durs ressemblant à l'infiltration myxoédémateuse. Si depuis lors les traités classiques passent sous silence ces œdèmes hyperthyroïdiens, un certain nombre de statistiques, comme l'indique CACHERA, renseignent cependant sur leur fréquence relative : 25 % dans les 91 cas de KOCHER, 20 % pour 377 cas (WILLINS, BOOTHEY et WILSON 1923), 29 % pour THOMPSON (80 observations 1906).

Compte tenu des œdèmes palpébraux impliquant la pathogénie hypophysaire de certaines exophtalmies œdémateuses, l'œdème basedowien est assez caractéristique : de consistance molle, généralement localisé aux membres inférieurs, intéressant parfois la face; on observe rarement de nos jours le type de véritable anasarque autrefois décrit par DIEULAFOY. En 1929, LJUNDDAHL avait noté la curabilité de ces états par le traitement iodé. Ces œdèmes sont parfois présents dès les premiers signes d'hyperthyroïdie. CACHERA et ses collaborateurs les ont notés dans 1 cas sur 12 récemment observés.

Léopold LÉVI a tiré argument de leur présence pour faire de la maladie de Basedow l'expression d'une dysthyroïdie complexe, beaucoup plus que d'une déviation univoque dans le sens de l'hyperfonctionnement de la glande thyroïde.

Les études plus récentes de la répartition des liquides biologiques au cours de l'hyperthyroïdie ont révélé l'existence d'une inflation liquidienne latente.

1) *Le volume du plasma circulant* est sensiblement accru.

Dès 1931, CHANG a noté une augmentation de 16 % du volume sanguin total chez 21 sujets basedowiens. Ces déterminations par la méthode à l'oxyde de carbone montrent également un retour à la normale après thyroïdectomie.

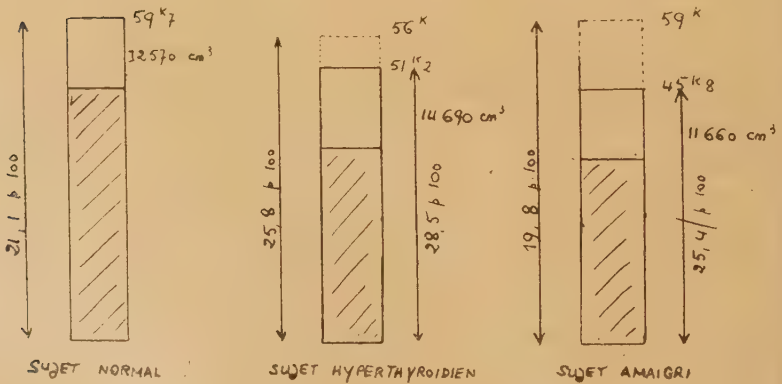
Semblables modifications sont notées par GOLDBLOOM et LIBIN (1935), par GIBSON et HARRIS (1939) à partir de méthodes colorimétriques. Ces derniers auteurs rapprochent l'hypervolémie de l'excès de consommation des tissus en oxygène au cours de l'hyperthyroïdie. Tout récemment, les travaux de J.-H. CLARK et M.-C. LINDEN (1948) et de CACHERA et ses collaborateurs (1949) ont confirmé ces données. CACHERA cite une observation très démonstrative : avant traitement, le volume plasmatique est de 6,1 % du poids réel, 6,7 % du poids théorique. Après cure par un antithyroïdien de synthèse, ces chiffres passent respectivement à 5,6 % du poids réel et à 6 % du poids théorique.

2) *La mesure des liquides extracellulaires* de l'organisme par la méthode de CRANDALL et ANDERSON (espace de diffusion du thiocyanate de sodium) confirme cette inflation liquidienne latente chez les hyperthyroïdiens. CACHERA, LAMOTTE, DARNIS et RAYNAUD ont apporté récemment une contribution très importante à ce problème. Dans les 14 cas d'hyperthyroïdie qu'ils ont étudiés, l'espace du thiocyanate a toujours été trouvé supérieur à la normale. Par rapport aux poids des malades, le volume des liquides extracellulaires s'est établi en moyenne à 28,5 % avec des chiffres extrêmes de 24 % à 37,6 % (chiffre normal : 21,1 % pour ces mêmes auteurs). L'état d'hyperthyroïdie s'accompagne donc d'un accroissement indiscutable du volume des liquides extracellulaires. La même augmentation s'observe si ce volume est exprimé en pourcentage du poids théorique (moyenne : 25,8 %).

L'étude critique qu'ont effectuée les auteurs permet d'affirmer que c'est bien de l'hyperthyroïdie que dépend l'inflation des liquides interstitiels.

— En premier lieu, l'amaigrissement basedowien n'est pas la cause suffisante de l'augmentation des liquides extracellulaires. CACHERA a en effet mesuré l'espace de diffusion du thiocyanate dans 24 cas d'amaigrissements de causes diverses. Ainsi apparaît une différence fondamentale entre sujets amaigris et hyperthyroïdiens : l'examen des premiers indique une réduction du volume primitif des liquides extracellulaires, la maladie de Basedow entraîne au contraire une augmentation de ceux-ci. Cette différence apparaît plus nettement encore si le volume des liquides extracellulaires est calculé par rapport au poids théorique des sujets (calculé suivant la formule de LORENTZ). Comme l'indique le graphique ci-dessous emprunté à CACHERA : si l'hydratation des amaigris semble forte par rapport à leur poids actuel, elle est nettement inférieure à la normale si on la rapporte à leur poids théorique. Tel n'est pas le cas chez les hyperthyroïdiens où l'hydratation paraît toujours excessive, comme il est indiqué plus haut.

Comparaison entre l'état d'hydratation
des hyperthyroïdiens et des amaigris. (CACHERA.)



La hauteur totale de la colonne en trait plein représente le poids réel; le pointillé indique le poids théorique pour les deux catégories de sujets dont le poids est inférieur à la normale.

La partie claire de chaque colonne correspond aux liquides extracellulaires.

Les chiffres horizontaux indiquent le poids (en kg.) et les liquides extracellulaires (en cc.); les chiffres verticaux indiquent les proportions de ces liquides aux poids: en pour cent du poids théorique à gauche, en pour cent du poids réel à droite des colonnes.

D'ailleurs, dans les trois cas d'hyperthyroïdie où le poids était normal, le pourcentage des liquides extracellulaires était également excessif :

-- *Un deuxième argument* indique l'influence directe de l'hyperthyroïdie sur l'inflation hydrique.

Sous l'action du traitement, parallèlement à l'amélioration clinique et biologique, CACHERA et ses collaborateurs ont constaté une baisse du volume des liquides extracellulaires. Les chiffres moyens exprimés en pourcentage du poids passent de 28,6 % avant le traitement à 20,7 % après celui-ci. L'effet observé est indépendant de la nature du traitement appliqué.

De cette importante étude, il ressort donc que le basedowien, quoique paraissant déshydraté, est bien différent des sujets amaigris, car ses liquides extracellulaires sont augmentés; l'apparition des œdèmes ne fait qu'extérioriser cette surcharge; le traitement qui freine l'activité exagérée du corps thyroïde annule cette hydratation et ramène à la normale les liquides interstitiels, tout comme la thyroxine le fait chez le myxœdémateux.

En regard de ces fluctuations hydriques interstitielles, le volume et la répartition des liquides intracellulaires sont encore fort mal connus. Nous avons abordé ce problème par l'étude de l'eau des hématies chez les hyperthyroïdiens (1).

(1) Voir également: G. GIRAUD, H. LATOUR, A. LEVY et P. ABOUDARAM. L'eau des hématies au cours des affections thyroïdiennes. Congrès Français de Médecine, Genève, Octobre 1949.

Nos résultats sont groupés en deux tableaux; l'un concerne les hyperthyroïdies non traitées, l'autre l'action du traitement sur les index d'eau globulaire.

1) *Hyperthyroïdies non traitées :*

N° DOSAGE	NOMS	MÉTAB. BAS.	EAU TOTALE	EAU LIBRE	EAU LIÉE	VOL. GLOB. μ^3
7	B.	+ 19 %	654	420	234	95
82	O.	+ 10 %	652	461	191	90
126	B.	+ 30 %	705	395	310	90
129	J.	+ 17 %	679	539	140	88
129	M.	+ 14 %	635	446	189	82
143	M.	+ 40 %	652	426	226	89
150	S.	+ 14 %	694	467	227	
159	R.	+ 30 %	644	440	204	83
184	R.	+ 11 %	706	542	164	
180	R.	+ 28 %	698	426	272	93
190	G.	+ 43 %	651	421	230	
196	A.	+ 38 %	697	412	285	
199	X.	+ 30 %	655	433	222	
205	C.	+	679	501	178	86
208	B.	+ 22 %	699	449	250	92
212	D.	+ 19 %	693	450	243	91
240	L.	+ 25 %	671	469	202	
241	R.	+ 20 %	644	435	209	
244	S.	+ 12 %	609	493	116	92
247	C.	+ 30 %	657	461	196	
248	M.	+ 25 %	670	462	208	
249	L.	+ 17 %	671	457	214	
255	R.	+ 20 %	681	433	248	83
257	V.	+ 25 %	683	469	214	
264	E.	+ 23 %	642	440	202	
265	R.	+ 22 %	724	421	303	
276	B.	+ 35 %	755	469	286	
21	A.	+ 26 %	651	460	191	
32	T.	+ 40 %	662	340	322	
43	F.	+ 23 %	692	380	312	
302	M.	+ 15 %	684	467	217	

La lecture de ce tableau met en évidence des variations parallèles : dans les divers cas, l'eau liée aux protéines globulaires est augmentée, l'eau libre est nettement abaissée ou à la limite inférieure de la normale. Pour l'eau totale, les chiffres obtenus s'inscrivent dans les taux physiologiques, parfois dans leur marge supérieure.

A partir de ces données statiques, il est difficile de conclure sur l'hydratation des cellules. Toutefois, compte tenu du volume globulaire moyen qui s'est toujours révélé normal, l'eau liée aux protéines ne paraît pas entrer en jeu ; la déperdition d'eau libre explique suffisamment les hausses apparentes de l'eau liée, les déplacements de l'eau libre entre globules et plasma jouent le rôle principal et sans doute exclusif, dans les variations des index que nous avons rapportés. Ces données semblent confirmées par l'action du traitement de l'hyperthyroïdie sur l'état d'hydratation globulaire.

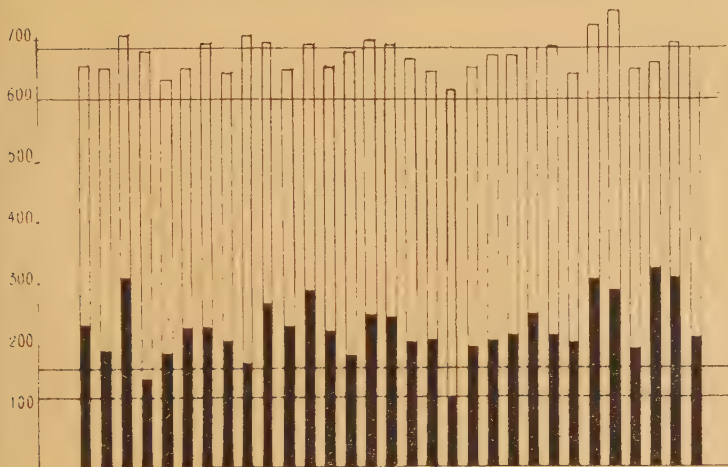
2) *Action du traitement :*

En effet, parallèlement à l'amélioration clinique et biologique, il est remarquable de noter le changement de répartition de l'eau globulaire : l'eau libre se redresse sous l'effet de la thérapeutique, l'eau totale reste sensiblement inchangée, la déviation apparente de l'eau liée tend à s'effacer.

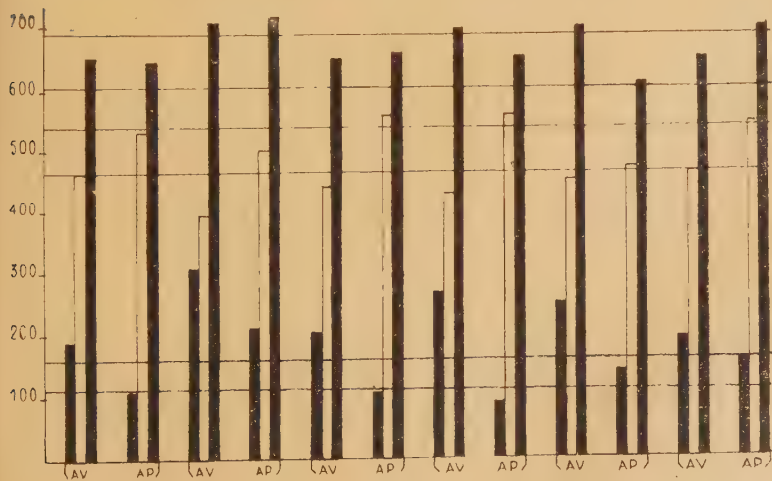
Le volume globulaire moyen restant invariable, on peut conclure à une augmentation de la concentration hydrique des cellules. Sous l'effet de la thérapeutique quelle que soit la nature de celle-ci, le compartiment cellulaire enrichit son capital hydrique comme les travaux de CACHERA le laissent prévoir.

N° DOS.	NOMS	MÉTAB. BAS.	TRAITE- MENT	EAU TOT.	EAU LIBRE	EAU LIÉE	VOL. μ^3 GLOB.
82	O.	+ 10 %	Av. Abadol	652	461	191	89
			Ap. Abadol	645	530	115	90
126	Bo.	+ 30 %	Av. Abadol	705	395	310	87
169		+ 18 %	Ap. Abadol	716	501	215	88
143	Me.	+ 40 %	Av. Abadol	652	426	226	87
178		+ 17 %	Ap. Abadol	737	441	296	89
159	Ra.	+ 30 %	Av. thyroi- dectomie	644	440	204	88
185			Ap. thyroïd.	665	558	107	83
188	Pe.	+ 28 %	Av.	698	426	272	90
202		+ 15 %	Ap.	653	558	95	93
208	Be.	+ 22 %	Av. thyroi- dectomie.	699	449	250	90
253			Ap. thyroïd.	606	466	140	92
276	Bo.	+ 35 %	Av. Abadol	755	469	286	88
289			Ap.	699	481	218	90
21	Ai.	+ 26 %	Av. Abadol	651	460	191	
13		+ 10 %	Ap.	700	540	160	
247	Ca.	+ 30 %	Av. Lugol	657	461	196	87
259		+ 18 %	Succès	643	494	149	86
291		+ 25 %	Echec	714	472	242	87
248	Ma.	+ 25 %	Av. Lugol	670	462	218	87
260		+ 15 %	Succès	640	455	185	90
283		+ 25 %	Echec	703	467	236	89

L'eau des hématies chez les hyperthyroïdiens non traités.



Variations de l'eau globulaire chez les hyperthyroïdiens traités.



Ainsi, en dépit d'apparentes similitudes de l'état d'hydratation globulaire chez hypothyroïdiens et hyperthyroïdiens, le comportement de ces deux types de malades paraît différent : dans le myxœdème, l'eau liée est nettement augmentée, il y a une surcharge hydrique du territoire cellulaire; au contraire, chez les basedowiens, l'inflation liquidienne paraît n'intéresser que les espaces extracellulaires, le capital hydrique des cellules s'appauvrit aux dépens de l'eau libre. Ces déviations se corrigent par les thérapeutiques appropriées.

Ces diverses constatations soulignent l'importance du jeu des phénomènes osmotiques dans les perturbations de l'équilibre hydrique au cours de l'hyperthyroïdie. Tandis qu'un facteur cellulaire d'anormale fixation de l'eau paraît intervenir dans les hypothyréoses, chez les basedowiens les conditions physicochimiques nouvelles créées par la maladie semblent activer la formation d'eau endogène et les échanges osmotiques au travers de la membrane cellulaire.

L'accroissement de production d'eau endogène est un fait certain dans ces états. A l'état normal, la combustion des éléments métabolisés produit 300 à 400 gr. d'eau par jour. L'augmentation du processus métabolique élève notablement ce taux de production aqueuse. Peut-être ce fait explique-t-il le maintien d'un capital hydrique cellulaire suffisant malgré l'augmentation des pertes d'eau subies par les cellules du fait de l'augmentation des échanges osmotiques.

Cette dernière paraît résulter des perturbations électrolytiques observées dans le milieu intérieur des basedowiens.

Il existe chez ces malades une accumulation anormale de chlore dans les liquides extracellulaires.

En 1924, FUJIMAKI et HILDEBRANDT notent une élévation sensible de la chlorémie sous l'effet de la thyroxine. Semblables constatations sont faites chez l'homme par GOLLWITZERMEIER et BROECKER (1928). J. DECOURT et GUILLAUMIN (1936) observent le même phénomène dans la maladie de Basedow.

Tout récemment enfin, CACHERA et LAMOTTE ont mis en évidence une augmentation du stock chloré des liquides extra-cellulaires chez les basedowiens.

Ces faits s'expliquent par diverses circonstances : l'élimination rénale du chlore est troublée dans l'hyperthyroïdie comme il résulte des constatations expérimentales de RADOLIFFE (1943), de HARE PHILLIPS et leurs collaborateurs; de GAUNT, CORDSEN et LILING (1944) : tous ont montré une réduction notable de l'excrétion chlorée chez l'animal soumis à l'action prolongée de l'extrait thyroïdien.

En second lieu intervient l'excès de la perspiration cutanée dont nous avons déjà dit un mot; la soustraction abondante d'une eau dépourvue d'électrolytes est un des éléments de l'accumulation du chlore.

D'ailleurs, comme l'indiquent CACHERA et LAMOTTE, il n'est pas impossible que des modifications analogues puissent survenir dans le comportement du sodium. Les travaux expérimentaux de HARE (1940), HEINBECKER, ROLF et WHITE (1943), EILER, ADTHAUSEN et STOCKOLM (1943) montre que l'hormone thyroïdienne agit sur le rein de deux façons : en augmentant le filtrat glomérulaire et en s'opposant aux effets inhibiteurs de la pituitrine sur la réabsorption tubulaire de l'eau.

D'autre part, SHANNON (1942) a noté la réabsorption rénale anormalement forte du sodium au cours des insuffisances de sécrétion post-hypophysaire.

Le rapprochement de ces deux groupes de faits (CACHERA) permet d'envisager dans l'hyperthyroïdie le rôle d'une rétention sodique.

Quel que soit le mécanisme de production de l'inflation liquidienne interstitielle, mécanisme largement analysé dans le travail déjà cité de CACHERA et LAMOTTE, les modifications que nous avons signalées paraissent fondamentales pour expliquer les mouvements aqueux à l'échelon cellulaire.

GLANDES GENITALES

Les effets hydratants de certaines hormones sexuelles expérimentalement démontrés par THORN, se marquent en clinique dans diverses circonstances pathologiques. Mais en dehors de tout phénomène morbide, l'examen systématique fournit des indices de cette action; les études volumétriques des liquides biologiques récemment appliquées dans ce domaine ont apporté des documents précieux.

I. — CYCLE MENSTRUEL

L'existence de variations de l'équilibre hydrique est bien connue au cours du cycle menstruel. Dans les jours qui précèdent les règles s'observe une rétention aqueuse même en dehors de toute manifestation pathologique.

DONNÉES CLINIQUES :

1° *Variations pondérales.* — La femme subit fréquemment des fluctuations de poids, rythmées par les règles, autour d'un poids moyen qui ne varie pas. La courbe pondérale s'élève de 200 à 600 grammes dans les dix jours qui précèdent les règles puis s'abaisse pendant toute la durée de celles-ci.

Plusieurs auteurs ont apporté sur ce point des constatations précises : SWEENEY note chez 42 filles bien portantes une proportion de 30 % d'augmentation pondérale nette

(3 livres au moins) avant les règles. OKEY et STEWART font des constatations analogues sur 20 étudiantes suivies pendant un mois et observent, dès que commence la menstruation, une baisse rapide du poids.

THORN et NELSON, chez 50 femmes normales, observent dans un cas sur deux un gain prémenstruel de 1 kilogr. ou davantage; celui-ci est reperdu en général pendant les règles mêmes ou dans les quatre à cinq jours suivants (15 %).

Enfin, THORN et ANDERSON, étudiant 24 femmes à la chambre calorimétrique, ont établi ces faits dans des conditions expérimentales rigoureuses : ils ont en outre montré que l'augmentation du poids s'accompagne d'une rétention hydrochlorurée alors que la période postmenstruelle comporte un accroissement des éliminations urinaires.

Des faits semblables sont observés par DELAY et CORTEEL (1945).

2° *L'épreuve de l'eau* de VAQUEZ et COTTET témoigne de variations aqueuses (ATKINSON et IVY).

Dans la période prémenstruelle, l'importance de la diurèse ne s'accroît pas parallèlement aux ingestions d'eau. L'épreuve est au contraire normale après les règles.

3° *L'œdème mensrue*. — A l'état pathologique, ces phénomènes peuvent s'exagérer et déterminer de véritables œdèmes; la réalité clinique de ces faits s'affirme dans de nombreuses observations. Les premiers cas décrits par THOMAS (1933) concernant deux femmes qui, à chaque période pré-menstruelle, présentaient des œdèmes diffus avec une augmentation pondérale de 4 à 6 kilogr., des céphalées violentes et une oligurie. L'apparition des règles était marquée par une débacle urinaire importante qui atteignait parfois 4.500 cm³ le premier jour. Dans l'un des cas, la guérison fut obtenue par des injections d'une hormone à activité gonadotrope de provenance urinaire. L'auteur invoque la possibilité d'un hyperfonctionnement posthypophysaire à l'origine de ces troubles qui réaliseraient ainsi un syndrome inverse du diabète insipide.

SWEENEY, ATKINSON et IVY, CACHERA, SCHERRER et GERBAUX ont observé des œdèmes semblables. Comme le remarque VIGNES, il s'agit souvent plutôt d'une turgescence des tissus que d'un œdème véritable. Toutefois, ils réalisent parfois des œdèmes mous gardant le godet localisés aux membres inférieurs, plus rarement généralisés.

La périodicité de ces œdèmes est leur caractère majeur; apparaissant et augmentant progressivement à partir du milieu du cycle, ils disparaissent rapidement dès l'installation des règles.

La première apparition a lieu parfois dès la puberté (ATKINSON et IVY), parfois au cours d'une grossesse (CACHERA). Ce syndrome hydropigène peut s'installer périodiquement même en période d'aménorrhée : telle une malade de GATÉ et ROUSSET qui chaque mois présentait des œdèmes de la face. CACHERA remarque en outre que le caractère franchement régressif finit par s'estomper; après quelques années, des œdèmes permanents se constituent avec cependant des recrudescences périodiques nettes.

DONNÉES BIOLOGIQUES :

La réalité de ces mouvements aqueux a été vérifiée et précisée au cours de ces dernières années.

Depuis assez longtemps déjà avait été démontrée l'existence d'une rétention d'eau et de chlorures au cours de toute menstruation. C'est ainsi que STEPHAN MOLAR avait noté avant les règles une augmentation du chlore sanguin. Parallèlement, le taux des protéines s'abaissait, témoignant d'un certain état de dilution sanguine.

De même, des anomalies portant sur le métabolisme lipidique avaient été révélées : le taux du cholestérol sanguin, élevé avant les règles, marque une chute brutale la veille de celles-ci pour remonter dès leur installation (KAUFMANN et MUHLBOCK).

Mais ces diverses constatations ne rendent pas compte de l'ampleur des mouvements aqueux ni de l'état de répartition hydrique au cours des diverses phases du cycle mens-

truel. L'équilibre entre les divers compartiments liquidiens n'est pas invariable comme le laissaient supposer les résultats expérimentaux de FRIEDLANDER, LASKEY et SILBERT (1936) qui observèrent chez l'animal après ovariectomie bilatérale une réduction du volume de la masse sanguine.

Plus récemment, CACHERA et ses collaborateurs ont apporté des documents précieux dans ce domaine; la détermination volumétrique des liquides extracellulaires, pratiquée à diverses phases du cycle menstruel par l'épreuve jumelée au sulfocyanate de sodium et au bleu chicago, a révélé parfois des variations considérables.

Il existe, de façon fréquente mais non constante, une inflation liquidienne dans la période prémenstruelle; plasma et liquides interstitiels participent l'un et l'autre à ces changements périodiques mais dans une proportion plus marquée pour ces derniers.

Dans un cas de CACHERA, BARBIER et SCHERRER, le volume liquide des espaces lacunaires évalué à 12.000 cm^3 avant les règles tombe à 9.000 cm^3 après celles-ci pour remonter ensuite à 11.000 cm^3 , indiquant ainsi une déflation de 300 cm^3 pendant la menstruation. Parallèlement, le volume plasmatique passe de 4.000 cm^3 à 3.200 cm^3 pour atteindre ensuite 3.700 cm^3 .

Dans d'autres observations CACHERA a noté des variations du volume plasmatique tout à fait analogues.

Pour si intéressantes que soient ces observations, elles ne donnent guère d'indications sur d'éventuels mouvements d'eau intracellulaire au cours du cycle menstruel.

CACHERA, comparant les variations de la masse des liquides extracellulaires à celles du poids corporel a tenté d'aborder ce problème mais remarque que ses conclusions n'ont qu'une valeur toute relative. Les comparaisons portant sur les laps de temps étendus, il est impossible de considérer les changements de poids comme liés exclusivement à des mouvements d'eau.

Toutefois, l'auteur observe dans le cas déjà cité une différence nette dans les rapports entre courbe de poids et volumes extracellulaires au cours d'un cycle spontané et dans des périodes d'administration massive de folliculine. Le traitement par l'œstradiol semble déterminer une inflation hydrique intracellulaire tandis qu'au cours du cycle spontané un transfert d'eau cellulaire vers les espaces lacunaires paraît dominant.

L'EAU DES HÉMATIES AU COURS DU CYCLE MENSTRUEL :

Nous avons abordé ce problème de l'hydratation cellulaire par l'étude de la charge en eau et de la répartition hydrique à l'intérieur des globules rouges. Nos recherches ont porté sur 14 femmes que nous répartissons en deux groupes suivant qu'elles présentaient ou non des phénomènes anormaux au moment des règles. Dans tous les cas, les dosages ont été effectués à trois reprises : trois ou deux jours avant les règles, le deuxième jour des règles, trois jours après la fin de l'hémorragie.

Nous schématisons nos résultats en deux tableaux :

Le premier concerne les femmes dont les menstruations n'étaient marquées par aucun fait anormal, le second groupe les cas où des manifestations pathologiques étaient observées.

TABLEAU I

N ^o	NOM		VOL. GLOB. BUL. MOY.	EAU TOT.	EAU LIÉE	EAU LIBRE
57	I L., 35 ans	Avant	90	681	500	181
84		Règles	95	642	493	149
94		Après	90	663	524	139
47	II T. Z., 42 ans	Avant	83	712	540	172
54		Règles	88	712	550	162
70		Après	86	700	550	150
79	III I. M., 39 ans	Avant	95	696	486	210
81		Règles	92	667	506	161
93		Après	93	669	515	154
89	IV C., 19 ans	Avant	86	690	539	151
103		Règles	87	660	518	142
113		Après	85	638	534	104
144	V C., 30 ans	Avant	88	661	508	153
158		Après	88	610	493	117
58	VI P. A., 36 ans	Avant	91	683	490	193
64		Après	90	659	494	165

La lecture de ces résultats permet quelques remarques. Il est en effet possible de tenir compte de ces chiffres en valeur absolue, le volume globulaire moyen ne variant pratiquement pas aux diverses déterminations.

Bien que les chiffres trouvés demeurent inscrits dans les limites physiologiques, on note des variations des index d'hydratation globulaire qui ont toujours lieu dans le même sens.

L'eau totale des hématies est toujours plus élevée dans la phase prémenstruelle et s'abaisse au cours des règles, paraissant indiquer une hydratation cellulaire accrue avant les menstruations.

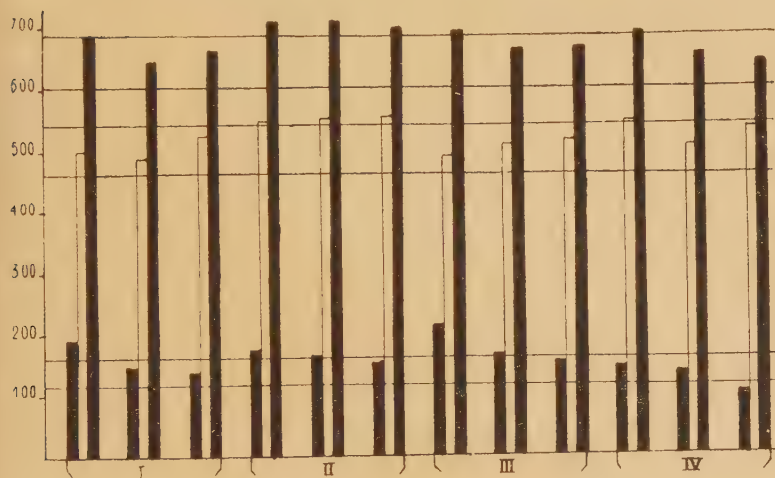
L'étude des deux fractions de l'eau globulaire permet, semble-t-il, une analyse, plus précise encore, de la nature de ces mouvements aqueux intracellulaires; l'eau libre ne subit pratiquement pas de fluctuations; il ne paraît donc pas qu'interviennent des phénomènes osmotiques importants. Toutefois, il est intéressant de noter qu'à une exception près les chiffres d'eau libre trouvés dans la phase prémenstruelle sont inférieurs à ceux que mettent en évidence les examens ultérieurs. Il y a là, pensons-nous, le témoin de cet exode d'eau cellulaire, modéré à l'état normal, que les travaux de CACHERA laissent supposer.

Le fait caractéristique est l'élévation de l'eau liée aux protéines globulaires dans la période qui précède les règles; la déflation à peine marquée de l'eau libre ne saurait rendre compte de cette hausse; il s'agit, semble-t-il, d'une augmentation véritable de cette fraction d'eau liée, dépendant d'interventions hormonales. Ce sont d'ailleurs des variations semblables mais plus évidentes que nous avons retrouvées dans notre deuxième série de femmes qui présentaient des manifestations pathologiques au cours du cycle menstruel.

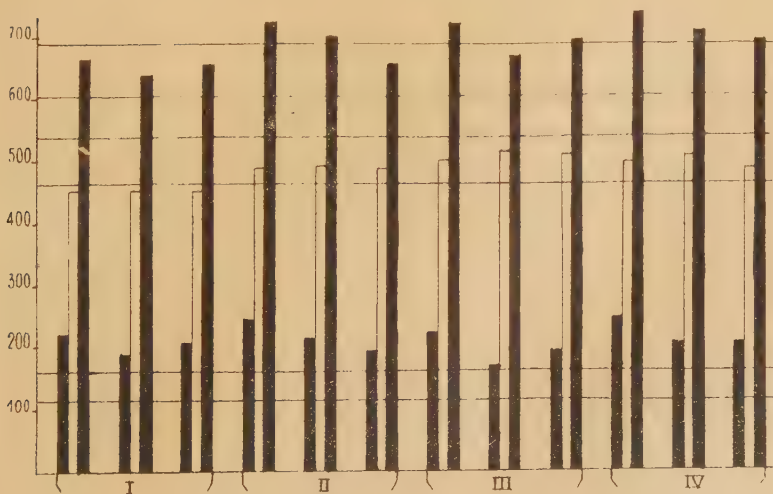
TABLEAU II

N°	NOM	OBSERVAT.		VOL. GLOB. MOY.	EAU TOT.	EAU LIBRE	EAU LIÉE
46	VII		Avant	83	668	450	218
52	S.,	Epitaxis	Règles	88	636	450	186
64	20 ans		Après	83	657	450	207
51	VIII		Avant	82	725	480	245
59	F.,	Migraine	Règles	81	701	483	218
65	32 ans		Après	82	661	480	181
67	IX		Avant	90	724	500	224
78	A.,	Ménorragies utérus fibromateux	Règles	92	672	511	161
92	34 ans		Après	87	690	508	182
85	X		Avant	90	739	497	242
90	F.,	Asthme ca- taménial.	Règles	88	709	505	204
100	31 ans		Après	89	691	487	204
91	XI		Avant	91	724	480	244
102	S.,	Neurotonie préménstr.	Après	88	711	531	180
	25 ans						
96	XII		Avant	86	776	479	297
101	F.,	Hémopty- sie	Après	88	669	471	198
	34 ans						
114	XIII		Avant	82	685	503	182
125	M.,	Epitaxis	Après	82	665	506	159
	17 ans						
37	XIV		Avant		638	390	248
38	L.,	H.T.A. Hé- morragie méningée.	Règles		683	530	153
39	33 ans		Après		620	500	120

Variations de l'eau globulaire au cours du cycle menstruel.



Variations de l'eau globulaire au cours du cycle menstruel
chez les hyperfolliculiniques.



Nous retrouvons dans ce tableau les variations indiquées précédemment; mais ici les déviations sont plus nettes, débordant souvent les limites physiologiques. La surcharge aqueuse des globules dans la période prémenstruelle est très nette, l'augmentation de l'eau liée aux protéines cellulaires atteint à ce moment des chiffres élevés franchement pathologiques.

L'étude de l'eau globulaire au cours du cycle menstruel permet donc de mettre en évidence deux notions :

1° L'existence de mouvements aqueux intracellulaires est constante; leur ampleur est surtout accusée dans les cas pathologiques;

2° La rétention d'eau liée aux protéines cellulaires est l'élément dominant sous l'influence des variations hormonales prémenstruelles.

L'importance de ces modifications de l'équilibre hydrique apparaît considérable. Elles interviennent certainement dans le déterminisme de beaucoup d'accidents cataméniaux. Nous n'avons pas en vue ici l'œdème menstruel banal où leur rôle est évident.

Les petits troubles de la période prémenstruelle, en particulier les migraines, semblent effectivement liés à des mouvements d'eau : on les constate plus souvent chez les femmes dont la courbe de poids marque des fluctuations périodiques. La céphalée s'accompagne d'une impression de « gonflement » et parfois d'un très léger degré de bouffissure de la face. Dans deux cas de cet ordre (VIII et XI), les index d'hydratation globulaire étaient notablement élevés.

Les accidents pulmonaires cataméniaux peuvent également trouver une cause favorisante dans la surcharge liquidienne de l'organisme.

Les œdèmes pulmonaires cycliques observés en dehors de toute cardiopathie en sont la traduction peu commune mais très démonstrative. CACHERA et LEVESQUE (in thèse ELIARD, Paris 1943), en ont étudié un cas sans toutefois noter de changements volumétriques liquidien plus importants que chez la femme normale,

Les crises d'asthme menstruels sur lesquelles TURIAT, BLANCHON et ZIZINE sont revenus récemment, les hémoptysies menstruelles méritent également d'être reconsidérées de ce point de vue. Notre observation X révèle des modifications notables de l'eau globulaire.

Les poussées prémenstruelles d'hypertension artérielle comportent vraisemblablement des mouvements aqueux importants. Notre observation XIV concerne une femme de 33 ans qui, sur un fond d'hypertension artérielle permanente, présentait avant chaque menstruation une élévation tensionnelle à 23-24 de maxima. Elle fut hospitalisée pour une hémorragie méningée survenue à l'occasion d'une de ces poussées. Les chiffres d'eau globulaire trouvée alors étaient :

Eau totale . . .	779
Eau libre	480
Eau liée	299 (gr. par litre de globules)

Au cours du cycle menstruel suivant, aucun accident important ne se produisit, la hausse tensionnelle fut à peine marquée (malade traitée par progestérone) mais les index d'hydratation globulaire révèlent des variations notables comme l'indique le tableau II.

Une malade de CHOISY, dont l'observation est rapportée dans le livre jubilaire du professeur ROCH, présentait chaque mois avant ses règles une crise hypertensive brutale. Des injections d'œstradiol déterminaient, en dehors de cette phase cyclique, des crises analogues presque expérimentales.

La recrudescence des troubles fonctionnels observée chez les cardiaques (les mitrales en particulier) avant les règles relève également de mouvements liquidien.

LENÈGRE et COBLENTZ y ont insisté récemment. Une observation très significative en est donnée par EDEIKEN et GRIFFITH (1940) : dans le cas d'une mitrale présentant des crises cataméniales d'œdème aigu pulmonaire, l'hypothèse d'une rétention hydrique au moment des règles est appuyée

par la mesure du volume plasmatique qui, de 6,5 % du poids dans l'intervalle des règles, passe à 7,8 % au moment de celles-ci.

A l'échelon cellulaire, on conçoit que l'excès d'hydratation lié à l'hyposystolie tolère difficilement un surcroît de surcharge du fait d'interventions hormonales.

Le mécanisme de ces mouvements aqueux au cours du cycle menstruel a fait l'objet de travaux nombreux; tour à tour a été invoqué le rôle du corps thyroïde, de la posthypophyse, de l'ovaire.

En fait, et quelle qu'en soit la cause déterminante, il semble bien que ces phénomènes relèvent de l'intervention des substances œstrogènes.

La période prémenstruelle est marquée par une augmentation nette du taux des œstrogènes circulant et en particulier de la folliculine.

Ce même phénomène se retrouve, mais excessif, dans les états où existe une dysharmonie hypophyso-ovarienne (ALBEAUX-FERNET). Le rôle des autres stéroïdes sexuels paraît moindre. L'intervention des œstrogènes dans l'équilibre hydrique est d'ailleurs confirmée par l'expérimentation et certaines données thérapeutiques.

1) FAITS EXPÉRIMENTAUX

En 1936, KROHN et ZUCKERMANN ont prouvé pour la première fois l'action hydratante de la folliculine en étudiant l'imbibition périodique de la peau sexuelle chez *Macacus Nemestrius*.

La même année, PARHON et CAHANE, expérimentant sur le cobaye, montrent l'action de la folliculine sur la teneur en eau des divers tissus et organes.

THORN et HARROP, puis THORN, NELSON et THORN ont, sur le chien, confirmé cette action : les injections d'œstradiol déterminent chez l'animal une forte rétention de sodium, de chlore et d'eau.

2) DONNÉES THÉRAPEUTIQUES

L'administration de folliculine ou d'œstrogènes de synthèse à titre thérapeutique, à doses suffisantes, entraîne toujours une élévation de la courbe pondérale.

La rétention hydrique ainsi produite apparaît nettement dans l'observation déjà citée de CACHERA, BARBIER et SCHERRER où la malade était traitée par des injections d'œstradiol.

Il nous apparaît certain que cette rétention comporte une surcharge aqueuse cellulaire autant qu'une augmentation des liquides interstitiels.

Dans certaines conditions, des œdèmes cliniquement évidents apparaissent, localisés aux membres inférieurs ou plus rarement généralisés.

Dans trois cas de cet ordre concernant des hommes traités par de fortes doses d'œstrogènes de synthèse, nous avons mesuré l'eau des hématies.

OBS. I. — A., 75 ans. Cancer de la prostate. Traité depuis quarante jours par diéthylstilboestrol à la dose de 30 mgr. par jour.

Apparition d'œdèmes des membres inférieurs (en dehors de toute insuffisance cardiaque ou état cachectique).

A ce moment :

Eau totale . . .	715
Eau libre	540
Eau liée	175 (gr. pour 1.000)

Après un mois d'interruption thérapeutique, les œdèmes ont disparu; les index d'eau globulaire sont près des chiffres normaux.

Eau totale . . .	678
Eau libre	530
Eau liée	148 (gr. pour 1.000)

OBS. II. — F., Félix, 68 ans. Ostéite métastatique diffuse par cancer de la prostate.

Diéthylstilboestrol (30 mgr. par jour) depuis deux mois. Apparition d'œdèmes des membres inférieurs.

Eau totale . . .	695
Eau libre	501
Eau liée	194 (gr. pour 1.000)
Volume globulaire moyen :	84 μ^3 .

Après un mois sans traitement, les œdèmes ayant disparu :

Eau totale . . .	644
Eau libre	528
Eau liée	116
Volume globulaire moyen:	83 μ^3 .

OBS. III. — C..., 27 ans. Spondylarthrite ankylosante traitée par hexadiène (20 mgr. par jour). Après deux mois, augmentation pondérale de 4 kilogr., légers œdèmes jambiers.

Eau totale . . .	655
Eau libre	485
Eauliée	170 (gr. pour 1.000)
Volume globulaire moyen:	90 μ^3 .

Trois semaines plus tard, il n'existe plus d'indice clinique de rétention hydrique.

Eau totale . . .	630
Eau libre	480
Eau liée	150 (gr. pour 1.000)
Volume globulaire moyen:	89 μ^3 .

Dans ces trois cas de surcharge liquidienne par œstrogènes, observés dans des conditions presque expérimentales, les variations de l'eau globulaire sont de même sens et de même nature que celles observées au cours du cycle menstruel.

De toute façon, en dehors de l'intérêt théorique de ces faits expérimentaux et cliniques, il convient de retenir le danger possible d'une thérapeutique abusive par les œstrogènes.

II. — GROSSESSE

L'état gravidique s'accompagne d'une rétention aqueuse dont le degré est difficilement appréciable : la quantité d'eau retenue varie d'une femme à l'autre; d'autre part, divers éléments rendent imprécis les résultats de nombreuses recherches (GARNIER, VIGNES, LÉVY-SOLAL et LAUDAT). L'intervention de facteurs cardiovasculaires ou rénaux est d'appréciation difficile.

Toutefois, certains auteurs ont essayé de chiffrer cette rétention hydrique en cours de grossesse par des déterminations volumétriques des liquides biologiques.

Il résulte de ces travaux que le volume du sang circulant est augmenté (COURTOIS et LECOQ, DIECKMANN et WEGNER, THOMSEN, HIRSHEIMER et EVANS) : cette augmentation correspond simplement à l'élévation du volume vasculaire de la femme et non à une rétention pathologique de liquide.

Récemment, l'épreuve au thiocyanate a révélé à CHESLEY une inflation liquidienne d'environ 5.000 cm³.

Nous n'avons pas nous-même mesuré systématiquement l'eau des hématies de femmes enceintes. Dans les cas observés, nous n'avons trouvé aucune modification importante.

	EAU TOTALE	EAU LIBRE	EAU LIÉE
I	644	510	134
II	674	540	134
III	571	533	38
IV	690	537	153

Seul, le cas III comporte une déshydratation cellulaire mais il s'agissait d'une tuberculeuse pulmonaire fortement dénutrie.

Dans les autres observations, les résultats sont normaux. Il est vrai qu'ils ne concernent que des femmes enceintes au cours du premier trimestre de la grossesse et l'on sait que le trouble de l'équilibre aqueux est surtout marqué dans les derniers mois. C'est pourquoi HOFFSTEIN et REEB ont conseillé un régime déchloruré pendant les quatre à six dernières semaines de la grossesse.

P A N C R E A S

A côté du déséquilibre aqueux observé au cours de l'acidose diabétique et qui dépend de modifications ioniques associées, il convient de faire une place aux perturbations du métabolisme hydrique liées à l'action de l'insuline elle-même.

Ce rôle de l'insuline dans l'équilibre aqueux de l'organisme est souvent négligé.

Toutefois un certain nombre de *faits cliniques* permettent de concevoir une action directe de l'insuline; la constatation d'œdèmes insuliniques survenant chez des diabétiques traités a été signalée dès 1923 par BLUM. Cependant, l'œdème ne s'observe pas au cours de l'hyperinsulinisme de l'adénome langerhansien.

L'action de l'insuline sur les mouvements aqueux est encore très mal connue si l'on s'en rapporte aux analyses expérimentales.

— *la diurèse* paraît réduite sous l'effet de l'hormone. VILLA a toujours observé une oligurie dans les heures qui suivent l'injection. LE CLERC fait des constatations analogues chez le chien.

— *la teneur aqueuse du sang* donne lieu à des observations discordantes. Les uns notent à la suite d'injections d'insuline une dilution sanguine survenant en quelques heures (HALDAWE et KAY, WIDAL, ABRAMI, WEHL et LAUDAT). D'autres au contraire, constatent une concentration sanguine (COLLAZO et HAENDEL, LEVINE et KOLARS, DRABKIN, PAGE et EDNARDS, CHAIKELIS). Ce sont de semblables

résultats qu'a obtenu KOPPELMAN en étudiant les effets de la cure de SAKEL chez des sujets sains.

— la fixation de l'eau sur les tissus a fait l'objet de quelques recherches.

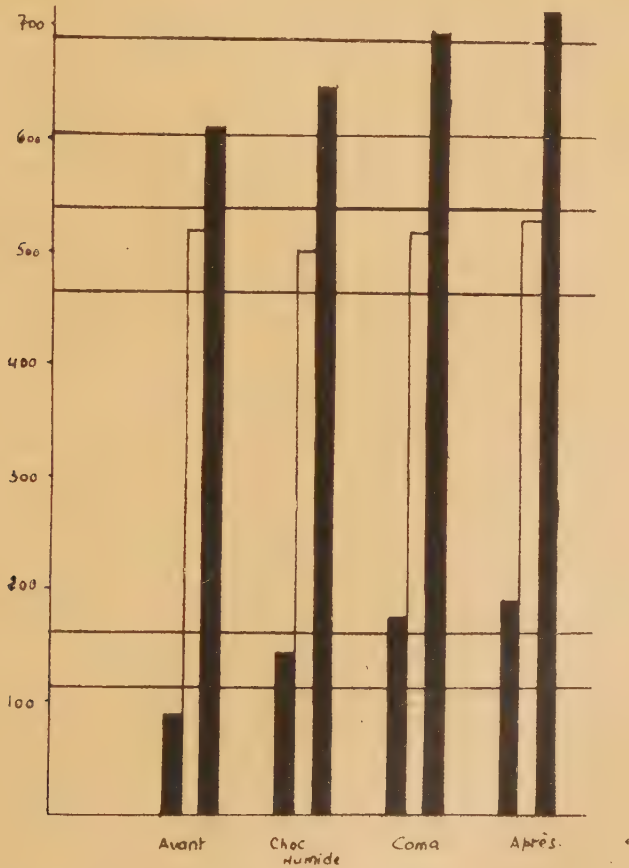
DRABKIN pense que les convulsions hypoglycémiques sont dues à un œdème cérébral que confirmerait l'examen nécropsique. YANNET aboutit à des conclusions analogues à partir de faits expérimentaux.

L'eau des hématies est l'objet de variations importantes, au cours de comas insuliniques provoqués : la teneur aqueuse des globules augmente sensiblement ; l'élévation de l'eau liée paraît essentielle car les chiffres d'eau libre restent à peu près inchangés.

Voici les quelques résultats recueillis à l'occasion de comas hypoglycémiques provoqués :

		GLYCÉ- MIE	EAU TOTALE	EAU LIBRE	EAU LIÉE
OBS. I M. B.	Avant	1,03	655	480	175
	Choc humide	0,75	695	480	215
OBS. II M. C.	Avant	1,22	582	470	112
	Choc hum.	0,70	650	470	180
OBS. III M. C.	Avant	0,80	720	580	130
	Coma	0,35	775	450	325
OBS. IV	Avant	1,04	608	520	88
	Choc hum.	0,52	645	500	145
	Coma	0,40	690	520	170
OBS. V M. L.	Avant	0,95	580	460	120
	Ch. hum.	0,64	605	460	145

Sans résoudre le problème de l'action de l'insuline sur les mouvements de l'eau, retenons de ces chiffres que l'hormone paraît favoriser la fixation de l'eau sur les molécules protidiques des cytoplasmes.



Variations de l'eau globulaire au cours d'un coma insulinaire.

CHAPITRE 4

ETATS PATHOLOGIQUES DIVERS

Des anomalies de l'équilibre hydrique s'observent en de multiples autres circonstances pathologiques. Leurs caractères propres et la complexité de leur mécanisme ne permettent pas de les classer dans un des groupes précédents.

Les pages suivantes ont pour objet l'analyse des perturbations aqueuses dans l'organisme humain au cours des obésités, des états post-opératoires, des maladies infectieuses aiguës et des anémies.

O B E S I T E S

Dans la grande majorité des cas, l'obésité résulte d'une surcharge de graisse intracellulaire : les lipides occupent une place exagérée dans les cytoplasmes tissulaires ou le plus souvent constituent un véritable dépôt adipeux dans les cellules du tissu interstitiel. Pourtant, certains auteurs, se référant à des cas assez particuliers ont mis en cause une rétention hydrosaline sans atteinte rénale dans le déterminisme de certaines obésités. Depuis lors, toute une série de travaux ont repris, à la lumière de ces faits, l'étude physiopathologique des obésités qui demeure cependant incomplètement résolue.

I. — OBESITE ET RETENTION D'EAU

La part de la rétention aqueuse dans le déterminisme des obésités est très diversement appréciée selon les auteurs. STERNBERG la signale dès 1921 ; en 1926, ZONDECK emploie le terme d' « obésité hydrosaline », pour marquer la rétention d'eau et de sel dans les tissus. En 1933, PARHON revient sur ces faits mais c'est surtout au cours des 10 dernières années que l'école parisienne apporte la contribution la plus importante à ce sujet. Ces types d'obésité sont décrits sous des noms divers qui soulignent tous la perturbation hydrique : hydrolipopexie (M. ALBEAUX-FERNET) ; obésités avec oligurie permanente (KOURILSKY et HINGLAIS) ; engraissements paradoxaux (DE GENNES) ; obésités spongieuses (GILBERT-DREYFUS),

FAITS CLINIQUES

Certaines malades présentent une obésité dont les caractères évoquent un processus de rétention aqueuse :

— obésités segmentaires, de topographie lombo-pelvienne prédominante, elles comportent « un aspect capitonné » assez spécial de la peau : ferme et élastique celle-ci ne prend pas le godet et ne donne pas l'impression d'un véritable tissu graisseux.

— l'allure évolutive est remarquable elle aussi : ce sont des obésités de constitution rapide, la courbe pondérale accusant un gain de plusieurs kilos en quelques jours ; mais l'augmentation de poids procède par paliers successifs rythmés par les périodes menstruelles.

— la diurèse est en général réduite alors que les apports d'eau demeurent inchangés et sont souvent augmentés du fait d'une soif relative accusée par la malade. Les épreuves de surcharge hydrique mettent en évidence un retard très net de l'élimination.

Ces obésités sont nettement améliorées par le régime déchloruré.

C'est à partir de ces faits cliniques assez évocateurs qu'est née la conception des obésités par rétention d'eau.

Fallait-il, en présence de ces cas particuliers, étendre le problème et invoquer un facteur de rétention hydrique dans le mécanisme de toute obésité ?

De nombreux chercheurs se sont penchés sur cette question.

1^o La plupart d'entre eux, tout en reconnaissant l'existence d'un facteur hydropexique, sont d'accord pour ne lui accorder qu'une place de second plan. Le retard d'élimination aqueuse au cours des obésités est cependant un fait noté de façon assez constante. Les épreuves de surcharge hydrique pratiquées par beaucoup permettent de constater

un certain degré de rétention hydrosaline. Les travaux de GALDI et ses élèves, de LESCHEKE, BARTELS, KALMETTER, ELMER apportent des notions significatives à ce sujet.

2° Jean VAGUE pense que toutes les obésités comportent une rétention d'eau témoin d'un hyperanabolisme aqueux; mais il conserve une opposition entre:

— les obésités dans lesquelles l'eau imprègne le système lacunaire (obésités de la femme, obésités du garçon à la période prépubertaire).

— les obésités pléthoriques, où l'eau demeure dans les vaisseaux, ce qui explique l'hypertension artérielle et l'absence de cellulite, ce sont les obésités à localisation supérieure que l'on rencontre chez l'homme, chez la femme ménopausée et dont le type est la maladie de Cushing.

B) INTERPRETATION

Divers travaux ont tenté d'analyser le mécanisme de la rétention aqueuse. Deux groupes de recherches ont été faites dans ce sens; les unes ont trait à la physiopathologie du processus, les autres concernent son étiologie.

a) *Du point de vue physiopathologique* les études ont surtout porté sur les métabolismes chloruré et protidique au cours des obésités.

— *Le rôle de la rétention saline* invoqué par ZONDECK, ne paraît pas important. Les épreuves d'élimination en échelons de PASTEUR-VALLERY-RADOT sont normales chez les obèses et la rétention saline ne paraît pas primitive.

En 1943, KOURILSKY et HINGLAIS ont repris cette question à la lumière de l'observation d'un syndrome hypophysaire avec obésité, oligurie permanente et oligodipsie, qui fit de leur part l'objet d'une étude approfondie. Chez ce malade, ils notent une élimination chlorée très réduite; l'épreuve d'élimination en échelons traduit une rétention saline importante, mal tolérée puisqu'au 3^e jour apparaissent une turgescence des tissus sans œdèmes et des suintements salés percutanés,

Au contraire, l'eau absorbée seule, en régime déchloruré strict, s'élimine normalement. Les auteurs concluent à un blocage rénal de l'élimination saline mais reconnaissent l'existence d'une rétention aqueuse indépendante de toute rétention saline.

— *Le rôle des perturbations protidiques* n'est pas plus assuré. Les résultats publiés à ce sujet sont peu concordants: certains (DE GENNES) trouvent des taux sensiblement normaux de concentration plasmatique des protides.

En 1932, LABBE et BOULIN (Cf. Soc. Biol. 13-2-1932, 109. 432) avaient donné une indication différente: l'étude du bilan humoral de 23 obèses les avaient conduit à noter d'une façon habituelle une hyperprotidémie avec hyper-sérinémie et élévation du rapport S/G. Toutefois, comme le remarque MAY, les chiffres rapportés dans cette étude présentent d'assez grandes variations; les chiffres de protidémie totale indiqués par LABBE, parfois très élevés, sont parfois voisins des taux normaux.

Plus récemment E. MAY a repris cette étude en calculant en outre la pression osmotique des protides (POP) chez 30 obèses, de façon à rendre plus apparentes des modifications légères de la protidémie ou de la sérinémie. De ce travail, il résulte une habituelle élévation de la POP chez les obèses à des taux nettement supérieurs aux chiffres normaux. Rapprochant ces résultats des récentes recherches de VERNEY, l'auteur conclut à l'intervention d'une régulation osmotique de l'activité anti-diurétique de la post-hypophyse, l'augmentation de la POP entraînant automatiquement une diminution de la diurèse. Le mécanisme régulateur joue ainsi à faux chez les obèses, exagérant la surcharge pondérale de l'organisme.

Ces diverses analyses métaboliques, les travaux de GOLDZICHER et REINER montrent qu'en dehors de toute perturbation humorale il est possible d'observer une rétention hydrique chez les obèses.

b) *Sur le plan étiologique*, il convient de souligner le rôle de divers facteurs: neuro-endocrinien et alimentaire en particulier.

1° *Facteur neuro-endocrinien.*

— l'hyperfolliculinie est mise au premier plan par ALBEAUX-FERNET, G. DREYFUS. Les malades atteintes d'obésité spongieuse, présentent en effet des troubles menstruels habituellement rapportés à une hypersécrétion (impression de gonflement abdominal, tension douloureuse des seins...). Rapprochant ces faits de notions expérimentales, sur lesquelles nous reviendrons, qui soulignent l'action hydratante de la folliculine, l'on est tenté de lui attribuer une part importante dans le déterminisme de la rétention aqueuse.

— dans un autre ordre d'idées, un mécanisme hypophyso-surrénal est invoqué par E. MAY. Son étude de la pression osmotique des protides chez les obèses conduit cet auteur à une analyse du système régulateur de la protidémie. L'hypophyse et la cortico-surrénale paraissent y jouer un rôle prépondérant. L'hypophysectomie entraîne chez l'animal une chute de la sérine et une augmentation des globulines (GOLDBERG, C. R. Soc. Biol. 1938. 1136. 1135, SMITH et LENIN). LENIN et LEATHEM (Amér. J. of Physiol. 1942. 136. 306) pensent que l'hypophyse agit par l'intermédiaire de la surrénale car un traitement par l'extrait cortical empêche la baisse de la sérine sans modifier les variations des globulines. Ces faits rapprochés des obésités observées au cours de la maladie de Cushing ou de certains cortico-surrénalomes amènent MAY à conclure à un facteur hypophysosurrénal.

— le rôle de la neurohypophyse ne paraît pas négligeable. A la suite des observations de PARHON, de ROWNTREE et BRUNSTING (Endocrinolog. 17. 1933, p. 376), de DEBRE et J. MARIE, de KOURILSKY et HINGLAIS, un excès de sécrétion posthypophysaire a été invoqué dans certaines observations où se trouve réalisé un syndrome inverse de celui du diabète insipide. D'ailleurs une observation de LESNE,

LIEVRE et BOQUIEN a une valeur quasi expérimentale puisqu'au cours d'un traitement de diabète insipide ces auteurs ont vu apparaître un syndrome œdémateux avec oligurie.

Expérimentalement KOURILSKY, REMOND et MORAT ont montré que les effets d'un excès de pituitrine ne sont pas durables; il faut donc invoquer outre l'hypersécrétion post-hypophysaire un dérèglement de la régulation antagoniste et ces auteurs envisagent la possibilité d'un hypofonctionnement associé de l'antéhypophyse.

2° Facteur alimentaire.

A côté des interventions hormonales, un facteur alimentaire peut favoriser la rétention aqueuse en cours des obésités.

NEWBURGH et JOHNSON soumettant des obèses à un régime de restriction alimentaire ont constaté qu'ils retiennent un excès d'eau qui ne commence à être éliminé que si l'alimentation redevient normale.

L. DE GENNES a également dénoncé le déséquilibre alimentaire: la richesse en eau de certains régimes, associée à une insuffisance d'apport protidique sont susceptibles d'intervenir.

3° Facteur psychique :

Dans un récent article FREED (J. A. M. A. 1947, 133, n° 6) insiste sur le rôle de l'émotion, de l'anxiété au cours du développement des obésités. Selon lui, ces facteurs psychiques agissent en augmentant l'appétit et en conduisant à la suralimentation. Mais le stimulus affectif peut engendrer l'obésité par un mécanisme strictement psychosomatique expliquant ces obésités paradoxales observées en pleine période de guerre chez des personnes sous-alimentées (GILBERT-DREYFUS).

II. — ETUDE CRITIQUE

Le rôle de la rétention aqueuse au cours des obésités ne saurait être admis sans réserves: certains travaux jettent en effet un jour nouveau sur le problème des obésités, et confirment les critiques récemment formulées par AZERAD et BERTHAUX à la conception des obésités par rétention d'eau.

A) DU POINT DE VUE CLINIQUE les arguments ne sont pas entièrement convaincants.

— les troubles menstruels qu'il est convenu d'attribuer à une hyperfolliculine sont peut-être secondaires à l'obésité. D'autre part, l'hypersécrétion folliculinique elle-même n'est pas biologiquement prouvée: aucun dosage hormonal ne l'a confirmé; de GENNES et WALLET ont obtenu des résultats contradictoires de l'étude des biopsies d'endomètre: ils notent même parfois des aspects cytologiques d'hypofolliculinie avec absence de transformation progestative de la muqueuse;

— les régimes alimentaires proposés à titre thérapeutique, loin d'être des régimes de restriction strictement hydrosaline, sont en fait des rations « globalement diminuées ». (ALBEAUX-FERNET.)

B) DU POINT DE VUE BIOLOGIQUE les mêmes réserves s'imposent.

— Les épreuves de diurèse provoquée stigmatisent simplement un retard de l'élimination aqueuse et non une véritable rétention. Dans cette dernière éventualité AZERAD a calculé que de telles obèses gagneraient 6 kg. par mois.

D'ailleurs, J. DECOURT et D. BOUTTIER analysant les troubles de la diurèse provoquée chez les obèses, après épreuve de l'eau de COTTET (600 cc. d'eau ingérés le matin à jeun) observent une élimination excessive de l'eau en position couchée et soulignent l'intervention de facteurs mécaniques secondaires dans le processus de rétention aqueuse.

— Les perturbations protidiques sont peu instructives du fait des résultats très variables observés. On peut (CACHERA) contester les valeurs de pression osmotique des protides, calculées (et non mesurées) d'après les taux de sérine et globuline selon la formule de GOVAERTS.

Nous-mêmes avons d'ailleurs calculé la P.O.P. chez quelques obèses et avons obtenu des résultats moins éloquents que ceux de MAY, les chiffres étant très voisins de la normale.

	S	G	P.O.P.
Mme F . . .	47,1	33,1	41,9
Mlle G . . .	49	28	42,4
Mme B . . .	41,4	37,3	38,5
Mme P . . .	44,5	38,2	41,02
Mme B . . .	43,7	32,1	39,2

D'ailleurs, des évaluations récentes du capital protidique pratiquées chez des obèses en fonction du volume plasmatique (CACHERA, LAMOTTE et DUBRISAY) n'ont pas montré de déviations par rapport aux taux normaux.

C) RÉPARTITION DES LIQUIDES CHEZ LES OBÈSES.

Applicant la méthode de CRANDALL et ANDERSON, CACHERA et ses élèves en France, MACH et ODIER en Suisse, CANON en Belgique, ont tout récemment apporté une contribution importante au problème de la rétention aqueuse chez les obèses. Dans l'ensemble, ces divers auteurs concluent à l'absence de modifications notables des volumes extracellulaires.

Les obèses ont un pourcentage d'hydratation extracellulaire inférieur à celui des sujets normaux: 16,8 % dans la statistique de CACHERA portant sur 48 obèses (on sait que

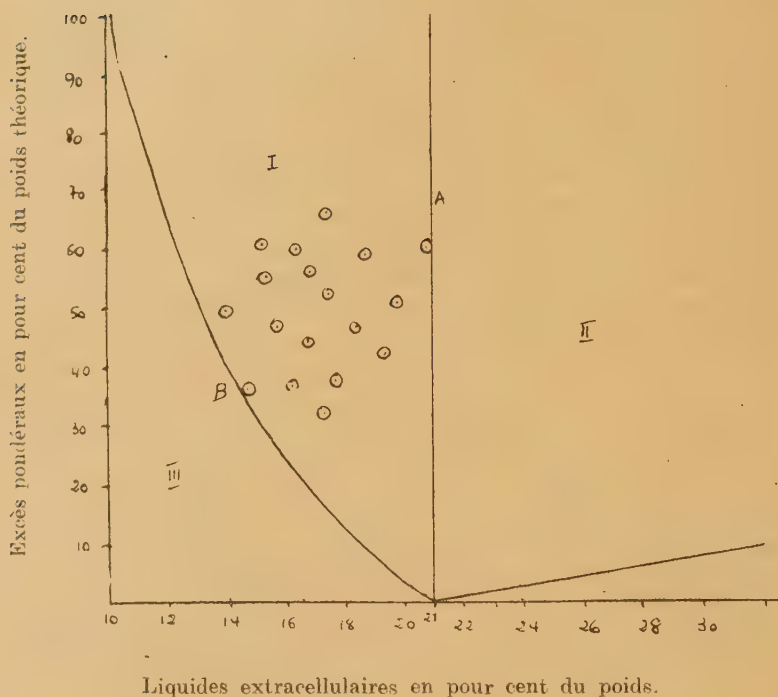
pour cet auteur, le chiffre normal est de 21,1 %). J. ODIER et R. S. MACH aboutissent à des résultats très voisins. L'excès de poids chez les obèses ne provient donc pas d'une accumulation d'eau dans le compartiment extracellulaire. Toutefois ODIER apporte quelques réserves en ce qui concerne des obésités très prononcées.

Malgré ces constatations, il est difficile d'interpréter l'état d'hydratation d'un obèse en fonction des chiffres eux-mêmes. Aussi CACHERA a-t-il proposé la construction d'un graphique permettant de suivre chaque cas en fonction de l'embonpoint et de la proportion des liquides extra-cellulaires.

Le volume des liquides extracellulaires étant porté en abscisse, et l'excès pondéral en ordonnée, deux lignes idéales sont tracées: l'une (verticale A) représente la prise de poids d'un sujet dont l'organisme conserverait toujours la même proportion d'eau extracellulaire; l'autre (courbe B) exprime le cas limite d'une prise de poids qui ne porterait que sur les solides, les liquides extracellulaires restant invariables en valeur absolue. Le graphique comporte ainsi 3 zones: l'une (zone I) comprise entre les courbes A et B correspond à une hydratation extracellulaire normale. A droite de A la zone II est celle de surcharge hydrique cellulaire. A gauche de B (zone III) se situe la zone de deshydratation.

Tous les obèses se situent entre A et B dans la zone d'hydratation extracellulaire normale.

Hydratation extracellulaire des obèses. (CACHERA.)



Il existe cependant des écarts assez variables selon les cas, mais dans l'ensemble l'obésité ne comporte pas d'inflation des volumes extracellulaires. Parallèlement à ces déterminations, CACHERA, LAMOTTE et DUBRISAY ont mesuré le volume plasmatique de certains obèses et ont constaté entre liquides extracellulaires et plasma une proportion tout à fait analogue à celle des sujets normaux (4.2).

(2) La rétention aqueuse dans le tissu adipeux lui-même a parfois été invoquée; en fait, c'est là un fait incertain, le coefficient d'hydratation des graisses est très variable (de 8 à 80 %).

De toute façon, la rétention d'eau serait dans ce cas le phénomène secondaire.

A la lumière de déterminations du coefficient lipocytiqne. J. MARTIN, B. DARAGAN, A. SCHEMMEL et S. DESPAX ont récemment repris ce problème: sans apporter de faits très précis ils concluent à une perturbation du métabolisme lipidique portant tantôt sur les stérides, tantôt sur les glycérides. Dans le premier cas, s'installe une obésité à tendance hydropexique, dans le second une obésité par simple accumulation de graisses.

Le problème physiopathologique des obésités apparaît extrêmement complexe. Il intervient certainement un facteur hydropexique, que celui-ci soit primitif ou secondaire. Aucune des explorations biologiques pratiquées ne permet de conclure sur l'hydratation globale des malades: l'on manque de renseignements sur la charge en eau des cellules elles-mêmes. Sans prendre parti nous apportons maintenant les résultats de nos recherches personnelles sur l'eau des hématies au cours des obésités.

III. — L'EAU DES HEMATIES CHEZ LES OBESES

Nous avons examiné de ce point de vue 24 obèses; nous ne tenons pas compte des obésités d'étiologie précise, obésités myxœdémateuses, maladies de Cushing, qui sont étudiées ailleurs.

Ces obésités sont groupées en quatre séries.

A) OBÉSITÉS SPONGIEUSES (1)

Ces résultats concernant 9 jeunes femmes, sont groupés dans le tableau suivant. Notons que le volume globulaire moyen a toujours été trouvé dans les limites de la normale.

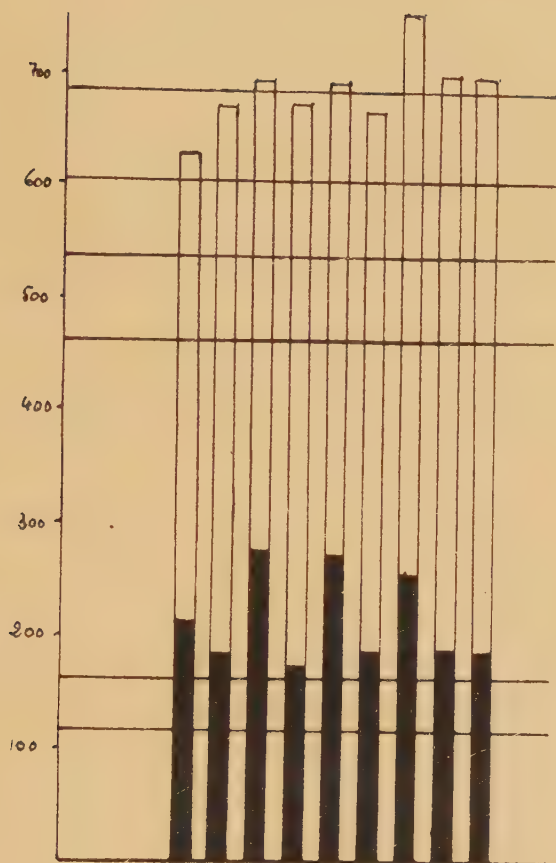
(1) Une note préliminaire a été publiée par MM. G. GIRAUD, H. LATOUR, A. LEVY et P. ABOUDARAM, Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, N° 25 bis 1949, page 201.

Pour certaines d'entre elles, nous avons suivi l'influence des règles ou du traitement sur les indices d'hydratation érythrocytaire.

Dans tous ces cas *l'hydratation globale* des hématies montre des chiffres aux limites supérieures des variations physiologiques. Seules F. H., G. Y., F. V. ont des indices d'eau totale nettement supérieurs à la normale (cliniquement, les deux premières malades présentaient des signes d'hyperfonctionnement cortico-surrénal, mais les taux des 17 cétostéroïdes urinaires ont été chez elles respectivement de 13 et 9 mmgr. par 24 heures). Il ne paraît donc pas y avoir surcharge hydrique de l'hématie, mais sa charge en eau est parfois aux limites supérieures de la normale.

Plus intéressant est le *comportement des deux fractions* de l'eau cellulaire.

	N° DOS.	NOM	POIDS	EAU TOTALE	EAU LIBRE	EAU LIÉE	VOL. GLOB. en μ^3
1	124	B.L.	93	631	421	210	92
2	154	A.P.	100	671	491	180	88
3	172	B.A.	96	697	419	278	90
	187		88	657	504	153	90
4	177	P.R.	84	676	508	168	90
5	198	F.H.	80	693	421	272	88
6	12	S.H.	86	662	480	182	
	23		83	636	458	178	
7	35	G.Y.	82	759	500	259	
8	19	F.V.	85	701	518	183	
	34		84	660	480	180	
9	303	B.	94	720	513	207	89



L'eau globulaire dans les obésités endocriniennes.

- les chiffres d'eau libre sont normaux à l'exception de trois qui sont au dessous des limites normales.
- l'eau liée aux protéines globulaires s'inscrit dans tous les cas nettement au dessus des limites supérieures des variations physiologiques.

Il semble donc que le fait essentiel dans ce groupe d'obésités soit une fixation anormale de l'eau par les protéines globulaires.

Sous l'effet des menstruations, et parallèlement à une chute pondérale notable, nous avons noté une nette diminution de la charge hydrique des globules. Celle-ci s'est faite aux dépens de la fraction d'eau libre dans un cas, de l'eau liée dans l'autre.

Chez S. H. l'extrait thyroïdien administré pendant un mois aux doses de 0,40 centigrammes par jour, a permis d'obtenir une diminution du poids de 3 kg. La teneur en eau des hématies a franchement diminué aux dépens de l'eau libre.

B) OBÉSITÉS CONSTITUTIONNELLES

Dans ce groupe prennent place quatre cas d'obésités familiales, monstrueuses.

N° DOSAGE	NOM	POIDS	EAU TOTALE	EAU LIBRE	EAU LIÉE	VOL. GLOB. en μ^3
168	G.M.	110	746	448	298	88
11	F.A.	139	809	499	310	
151	S.G.	108	736	480	256	92
27	C.M.	100	817	495	322	89

Il existe ici une notable surcharge aqueuse des hématies: les indices d'eau totale sont tous très élevés. L'eau libre est à des taux normaux mais on note une fixation d'eau extrêmement importante sous forme d'eau liée.

C) OBÉSITÉS PLÉTHORIQUES AVEC HYPERTENSION ARTÉRIELLE

Les 7 observations suivantes concernent des obésités post-ménopausiques ou des obésités masculines. Il convient de faire ici une distinction très nette suivant que le malade présente ou non un état d'hyposystolie associé.

(1) *Sans hyposystolie:*

N° DOSAGE	NOM	EAU TOTALE	EAU LIBRE	EAU LIÉE	VOL. GLOB. en μ^3
17	C.E.	687	560	127	86
287	K.	663	507	156	
292	A.	661	515	146	85

Ces trois cas nous donnent des chiffres sensiblement normaux. Il n'existe pas de variations notables de la teneur en eau des globules ou des fractions d'eau libre et d'eau liée.

(2) *Avec hyposystolie:*

N° DOSAGE	NOMS	EAU TOTALE	EAU LIBRE	EAU LIÉE	VOL. GLOB. en μ^3
231	L.	673	461	212	90
267	B.	675	478	197	88
268	S.	703	539	164	87
266	C.	727	507	220	91

L'on note dans ces cas des variations notables dans le sens d'une hyperhydratation globulaire avec élévation des indices d'eau liée tandis que l'eau libre est dans les limites supérieures des variations physiologiques. Or ce sont là des modalités que nous retrouvons au cours des décompensations cardiaques et qui sont peut-être à mettre sur le compte de celles-ci,

D) LIPODYSTROPHIES

Dans les 4 cas que nous avons pu examiner, il n'y a pas de modifications très notables de l'eau des hématies. Toutefois si la teneur d'eau globale est normale, les chiffres d'eau libre sont supérieurs aux taux normaux, tandis que l'eau liée paraît légèrement basse.

N° DOSAGE	NOMS	DIAGNOSTIC	EAU TOTALE	EAU LIBRE	EAU LIÉE
269	M.		657	549	108
10	R.	Barraquer Simmonds	706	540	166
299	C.		614	534	80
305	C.L.	Adénoli- pomatose Type Bensaude	653	498	155

Sans vouloir tirer de conclusions de ce rapide aperçu de nos résultats, il nous paraît d'ores et déjà que ceux-ci ne sont pas négligeables.

ETATS POST-OPERATOIRES

L'acte chirurgical est cause de modifications importantes de l'équilibre hydrique de l'organisme. La part de celles-ci dans les manifestations de la maladie post-opératoire paraît prépondérante et la valeur thérapeutique de la réhydratation n'est plus discutée.

Successivement seront examinées les perturbations des mouvements hydriques chez les opérés et leurs conditions physiopathologiques.

A) LE DESEQUILIBRE AQUEUX

L'aspect des opérés dans les heures qui suivent l'intervention, le cerne des yeux, le pli gardé par la peau, les sueurs froides, la soif vive sont autant de témoins fidèles du bouleversement aqueux dont l'organisme est le siège. L'état de deshydratation aigüe qui en résulte n'est point étonnant si l'on établit le bilan hydrique de l'opéré.

1° BILAN AQUEUX

Celui-ci apparaît franchement négatif: en regard d'apports réduits chez un malade soumis à une diète sévère, les pertes aqueuses sont au contraire très importantes,

Parmi ces pertes, les unes sont très directement liées à l'intervention. L'hémorragie peropératoire est évidente, son abondance paraît plus grande qu'on ne pense au premier abord. GOSSET et LERICHE ont apporté sur ce point des notions précises: des pertes sanguines de 500 cm³ sont habituelles, elles sont très fréquemment plus grandes, même pour des interventions courantes. La moyenne des évaluations pratiquées par divers auteurs (BOTTIN, WITHE, SWEET et HURWITT) oscille entre 300 et 500 centimètres cubes.

Indépendamment de l'hémorragie d'autres déperditions bien qu'échappant à tout contrôle clinique n'en sont pas moins notables: l'évaporation par la plaie opératoire, est à retenir selon les données expérimentales de FISHER. Il en est de même des suintements post-opératoires, en particulier en cas de large drainage.

En second lieu, d'autres pertes aqueuses sont indirectement la conséquence de l'acte chirurgical. Ce sont avant tout les déperditions par voies cutanée et pulmonaire que SOUPAULT et WINTREBERT qualifient de « pertes insensibles » et qui prennent ici une ampleur inhabituelle. Selon ces auteurs, elles se chiffrent à environ 1.500 cm³ par jour. Chez 12 sujets étudiés, les chiffres moyens sont 584 cm³ avant l'intervention, 1.415 cm³ pendant celle-ci, et 1.018 cm³ dans les heures suivantes. Les mesures de FUGE et HOGG, de COLLIER et MADDOCK concordent avec ces résultats.

Les éliminations rénales s'en trouvent d'autant diminuées. Cependant, une diurèse suffisante est nécessaire pour assurer l'élimination des déchets et l'on conçoit le danger de l'intervention en cas de fonctionnement anormal du rein. Si l'on ajoute à ces diverses pertes, celles qui peuvent résulter de vomissements du réveil ou du type même de l'opération (gastrostomie, drainage biliaire), il n'y a pas lieu de s'étonner que les besoins de l'organisme atteignent quotidiennement 3.000 à 3.500 cm³, d'autant que la méthode des bilans aqueux laisse dans l'ombre certaines « spoliations exclues » non extériorisées, telles que celles résultant d'une stagnation liquidienne dans des anses intestinales dilatées.

La thérapeutique post-opératoire doit tenir compte de ces faits chez des sujets généralement soumis à la diète et à qui sont temporairement supprimées les boissons.

2° MOUVEMENTS LIQUIDIENS

Le processus de deshydratation s'accompagne, au cours des suites opératoires de migrations internes de l'eau dont la connaissance s'est précisée dans les dernières années.

a) *Diminution de la masse sanguine.*

C'est un fait incontestable que le volume du sang circulant est notablement diminué. De nombreux auteurs ont confirmé cette notion à la suite des travaux de CANNON, de KEITH. Cette baisse peut être considérable (10 % - CONRADT) après une intervention simple, et atteindre 50 % en cas de choc grave. Elle atteint son niveau le plus bas au troisième jour pour revenir ensuite peu à peu à la normale. LAMBRET DRIESSENS et BIZARD ont noté les variations parallèles du du volume de la masse sanguine et de la tension artérielle.

La diminution du volume plasmatique est marquée par une hémococoncentration (CANNON, HOPPER, FRASER, MOON) la densité sanguine augmente (JEANNENEY et RINGENBACH) de même que la viscosité du sang et le taux de l'hémoglobine (TOPA et DINISCHIOTU).

Nous verrons ultérieurement que la chute du volume sanguin dépend non seulement de la quantité de sang perdu, mais de la stagnation de sang immobilisé dans le territoire splanchnique et d'un processus d'exhémie plasmatique.

b) *Liquides interstitiels.*

L'état des liquides lacunaires a fait l'objet de recherches récentes. Après les premiers travaux de STEWART et ROURKE, SOUPAULT, CACHERA et Mlle WINIK ont appliqué l'épreuve du rhodanate de potassium et bleu Chicago au cours des suites opératoires. WINTREBERT expose ces résultats dans sa thèse.

Il résulte de ce travail la notion d'une inflation des liquides interstitiels dans ces circonstances. Pour une perte de 2.800 cm^3 en 24 heures, le plasma perd 1.000 cm^3 tandis que les liquides interstitiels augmentent de 3.300 cm^3 . Il paraît se faire dans les espaces lacunaires une immobilisation importante d'eau. Comme d'autre part le plasma perd moins d'eau que n'en gagnent les liquides interstitiels, c'est au total une augmentation des volumes liquidiens extra-cellulaires qui a lieu.

d) *Liquides cellulaires.*

Si l'on se rapporte aux déterminations volumétriques de WINTREBERT, pratiquées chez des sujets en dehors de toute rehydratation, il semble que la deshydratation soit essentiellement supportée par le compartiment intracellulaire au cours des suites opératoires.

Les migrations aquenses se caractériseraient donc par un double mouvement hydrique à partir du plasma et des cellules vers les espaces lacunaires.

Il convient peut-être d'apporter quelques réserves à la rigueur d'une telle interprétation des faits. Il est possible, et CACHERA le remarque lui-même, que les conditions de la période post-opératoire augmentent la rapidité de diffusion du rhodanate de potassium. Les épreuves se trouveraient alors faussées et l'espace de diffusion du produit mesurerait non seulement les liquides lacunaires mais également toute l'eau mobile du compartiment cellulaire.

Aussi semble-t-il difficile d'affirmer une déflation des liquides intracellulaires chez les opérés, en particulier chez ceux soumis à une hydratation massive. Nous verrons ultérieurement les mécanismes susceptibles d'intervenir. D'ores et déjà remarquons qu'ARCHIBALD et LEAN avaient admis un mouvement d'eau vers les espaces cellulaires. Il faut de même noter l'impression de tissu « imbibé » que donne chez les choqués la palpation cutanée en dehors de tout œdème vrai.

Voici maintenant les résultats de la mesure des index d'hydratation des hématies notés au cours des suites opératoires, chez des malades dont les conditions de réhydratation n'ont pas été modifiées.

Nous n'avons pratiqué ces mesures qu'à l'occasion d'interventions importantes abdomino-pelviennes ou thoraciques. A chaque fois des déterminations simultanées du volume plasmatique par la méthode au bleu 536 ont vérifié la diminution de celui-ci.

Ces résultats sont répartis en deux groupes suivant qu'il s'est agi de suites opératoires simples ou d'états de choc.

1° Suites opératoires simples.

En ces circonstances les variations observées n'ont permis de constater qu'une légère hausse des chiffres d'eau globulaire totale, parfois même aucune modification de celle-ci. Le déséquilibre se marque surtout à l'intérieur des cellules par une chute toujours notable de l'index d'eau liée aux protéines et une augmentation de l'eau libre.

OBS. I. — M^{me} C... Ablation d'un volumineux kyste ovarien.

Avant toute intervention, (N° 97.)

Volume plasmatique: 3 litres 080.

Volume globulaire moyen: 89 μ^3 .

Index d'hydratation globulaire:

Eau totale 702

Eau libre 523

Eau liée 179

Une heure après intervention, (N° 98.)

Volume plasmatique: 2 litres 700.

Volume globulaire moyen: 90 μ^3 .

Index d'hydratation globulaire:

Eau totale 728

Eau libre 590

Eau liée 138

48 heures après intervention, (N° 99.)

Volume plasmatique: 3 litres 150.

Volume globulaire moyen: 86 μ^3 .

Index d'hydratation globulaire:

Eau totale 734

Eau libre 544

Eau liée 190

OBS. II. — M^{me} M., Hysterectomie totale pour cancer utérin.

Avant intervention. (N° 147.)

Volume plasmatique: 2 litres 700.

Volume globulaire moyen: 90 μ^3

Index d'eau globulaire:

Eau totale 665

Eau libre 465

Eau liée 200

Une heure après intervention. (N° 148.)

Volume plasmatique: 2 litres 120.

Volume globulaire: 90 μ^3

Eau totale 664

Eau libre 598

Eau liée 66

OBS. III. — M^{me} G., Hysterectomie subtotale pour fibrome.

Avant intervention. (N° 151.)

Volume plasmatique: 3 litres.

Volume globulaire moyen: 93 μ^3

Eau totale 736

Eau libre 480

Eau liée 256

Une heure après intervention. (N° 152.)

Volume plasmatique: 2 litres 850.

Volume globulaire moyen: 91 μ^3

Eau totale 792

Eau libre 616

Eau liée 176

OBS. IV. — M^{me} D., Annexectomie bilatérale.

Avant intervention. (N° 193.)

Volume plasmatique: 3 l. 325.

Volume globulaire moyen: 90 μ^3

Eau totale 661

Eau libre 482

Eau liée 179

Une heure après intervention. (N° 194.)

Volume plasmatique: 2 l. 980.

Volume globulaire moyen: 87 μ^3

Eau totale 637

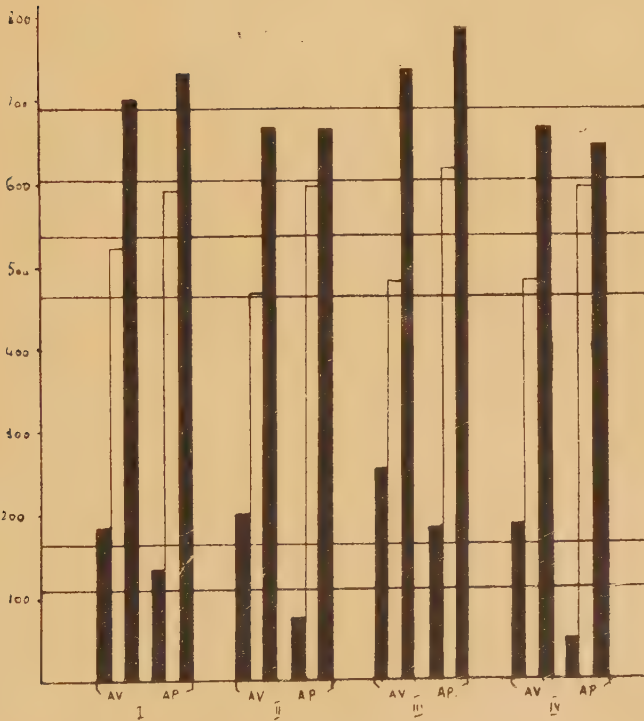
Eau libre 596

Eau liée 41

6 jours après intervention. (N° 207.)

Volume globulaire moyen: $90 \mu^3$

Eau totale	637
Eau libre	455
Eau liée	182



L'eau globulaire chez les opérés
(Suites opératoires simples.)

2° Suites opératoires compliquées de choc

Ce sont des modifications de même sens mais plus accusées qui ont été notées en cas de chocs opératoires.

OBS. 1. — M. C... Opération de Babcock pour cancer du rectum; choc opératoire grave.

	N°	EAU TOTALE	EAU LIBRE	EAU LIÉE	VOL. GLOB.
Avant intervent. .	68	664	550	114	91
1 heure après . .	69	734	650	84	90
3 jours après . . .	76	698	607	91	89
15 jours après . .	107	681	593	88	89

OBS. II. — M^{me} O... Hystérectomie subtotale pour fibrome.

	N°	EAU TOTALE	EAU LIBRE	EAU LIÉE	VOL. GLOB.
Avant intervent. .	127	636	501	135	86
1 heure après . . .	128	722	680	42	89
4 jours après . . .	141	677	592	85	89

OBS. III. — M. C... Œsophagectomie pour cancer de l'œsophage thoracique.

Avant intervention. (N° 163.)

Volume plasmatique: 3 l. 220.

Volume globulaire moyen: 87 μ^3

Eau totale 625

Eau libre 536

Eau liée 89

Après intervention (4 heures). [N° 167.]

Volume plasmatique: 2 l. 460.

Volume globulaire moyen: 88 μ^3

Eau totale 749

Eau libre 632

Eau liée 117

OBS. IV. — M. C... Œsophagectomie pour cancer de l'œsophage.

	N°	EAU TOTALE	EAU LIBRE	EAU LIÉE	VOL. GLOB. μ^3	VOLÉ- MIE
Avant	189	676	483	193	90	2 l. 750
2 h. apr.	191	728	599	129	89	2 l. 100

OBS. V. — M. A... Œsophagectomie pour cancer de l'œsophage.

	N°	EAU TOTALE	EAU LIBRE	EAU LIÉE	VOL. GLOB. μ^3	VOLÉ- MIE
Avant	192	695	467	228	93	3 l. 200
24 h. apr.	216	686	524	162	91	3 l. 600

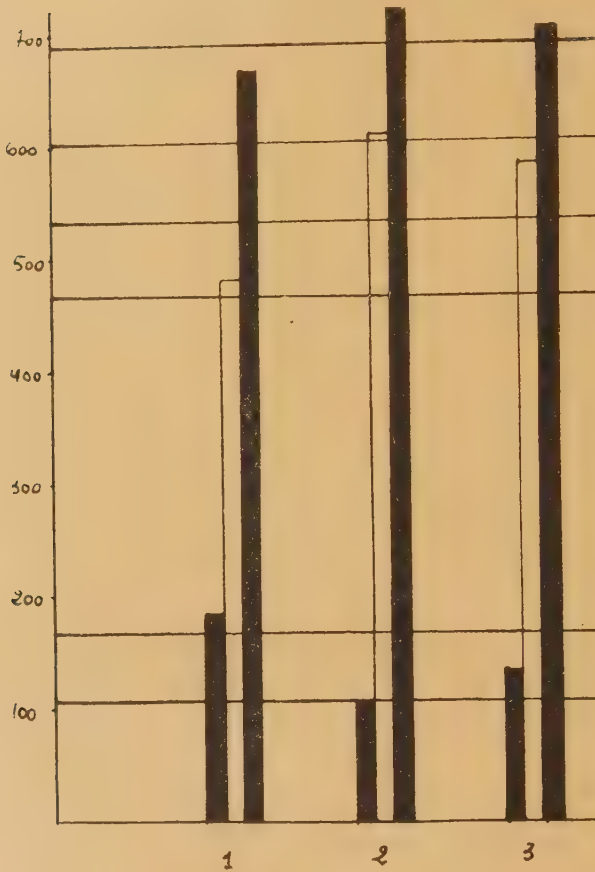
OBS. VI. — M^{me} D... Thoracotomie exploratrice. Cancer bronchique.

	N°	EAU TCTALE	EAU LIBRE	EAU LIÉE	VOL. GLOB. μ^3	VOLÉ- MIE
Avant	219	627	490	137	88	4 litres
12 h. ap.	220	737	611	126	87	3 l. 160

OBS. VII. — M. R... Œsophagectomie pour cancer de l'œsophage.

	N°	EAU TOTALE	EAU LIBRE	EAU LIÉE	VOL. GLOB. μ^3	VOLÉ- MIE
Avant	245	668	483	185	89	2 l. 280
12 h. ap.	247	725	612	113	89	1 l. 280
3 j. ap.	253	714	580	134	88	?

Variations de l'eau globulaire
au cours d'un état de choc opératoire.



En définitive les modifications de l'eau cellulaire au cours de la période post-opératoire paraissent essentiellement caractérisées par une libération excessive d'eau normalement liée aux protéines. Les chiffres d'eau libre s'élèvent aux dépens de ceux d'eau liée. En effet, l'hydratation globale est peu modifiée. Elle est cependant en hausse légère qui traduit une pénétration d'eau à l'intérieur de la cellule mais le volume globulaire moyen est pratiquement invariable.

B) CONDITIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

Indépendamment de toute conception pathogénique, les troubles de l'équilibre aqueux chez les opérés répondent à trois conditions principales.

1° *Modifications osmotiques.*

Parmi les perturbations électrolytiques, il en est deux qui interviennent plus directement dans le mécanisme de la déshydratation.

Les dosages post-opératoires du sodium sanguin révèlent une hyponatrémie constante: celle-ci apparaît dès la troisième heure qui suit l'acte chirurgical et atteint son chiffre le plus bas autour de la 24^e heure.

Le potassium plasmatique s'élève aux dépens du potassium cellulaire; il y a en effet une élimination urinaire excessive de cet ion (LARGET et LAMARRE, BERRY, CAMPBELL et ARBON).

Le passage en quantité anormale de sodium dans les cellules pour compenser la déperdition en potassium, s'accompagne de mouvement d'eau: une quantité importante d'eau et de sodium se trouve immobilisée par cette « défense » de l'hydratation cellulaire. Une quantité de sodium et d'eau reste ainsi inutilisable par les espaces interstitiels tant que persiste le déficit du potassium cellulaire.

L'importance de ces faits ne saurait échapper, d'autant que DARROW a insisté sur le rôle que joue une administration prolongée par voie parentérale de solutions physiologiques salées ou sucrées sans autre nourriture, dans l'aggravation du déficit en ion K.

2° *Trouble capillaire.*

L'atteinte du système capillaire est l'élément essentiel à l'origine du déséquilibre aqueux. L'extravasation du plasma qui en résulte est cause de la plupart des troubles observés. La réduction de volume du sang circulant traduit cette anomalie.

Sans entrer dans le détail du processus pathologique, notons que de ce facteur capillaire dépendent les trois éléments majeurs de la maladie post-opératoire :

— les troubles circulatoires: la circulation de retour est perturbée, la tension artérielle s'abaisse, le cœur bat à vide. Il en résulte un processus d'anoxémie qui aggrave encore le trouble de perméabilité capillaire.

— l'acidose: la chute de la réserve alcaline provient d'une perte des substances tampons par exhémie. Là aussi apparaît un cercle vicieux.

— l'accumulation de déchets, l'hyperazotémie, l'hyperpolypeptidémie sont également une conséquence seconde du trouble métabolique général résultant du déséquilibre circulatoire.

3° *Libération aqueuse excessive.*

Ce dernier élément physiopathologique de la maladie post-opératoire n'est pas classiquement noté. Les exemples que nous avons rapportés paraissent cependant l'affirmer.

Il est difficile de dire si cette libération d'eau résulte des troubles métaboliques précédents ou si elle représente une véritable réaction cellulaire de défense destinée à mettre à la disposition de l'organisme une eau mobile supplémentaire.

C) INTERPRETATION PATHOGENIQUE

A la base de ces divers mécanismes intervient un déséquilibre neuro-endocrinien que les travaux récents ont largement contribué à préciser. Malgré toutes les incertitudes qui demeurent sur ce point, deux facteurs étroitement intriqués sont responsables des troubles observés.

— Le retentissement nerveux et en particulier diencéphalique est aujourd'hui bien admis. La mise en action réflexe des centres végétatifs du système hypothalamique paraît une conséquence directe de l'acte chirurgical (J. GOSSET et J. DELAYE).

L'altération des systèmes vasomoteurs qui en résulte explique pour une part le trouble de la perméabilité capillaire.

— Le retentissement endocrinien joue un rôle également important ; les perturbations glandulaires agissant à la faveur de processus métaboliques conditionnent sans doute la libération d'eau par les protéines cellulaires. Elles modifient également les qualités de la paroi capillaire. Deux sont particulièrement importantes :

L'atteinte du fonctionnement post-hypophysaire (KROGH) est connue : l'action de la pituitrine sur la fixation aqueuse que nous avons précédemment notée explique un phénomène de libération excessive en cas d'insuffisance de cette sécrétion.

L'insuffisance cortico-surrénale agit dans le même sens. Les travaux de LAMBRET et DRIESSENS, LARGET et LAMARRE ont confirmé sa réalité. Etant donné le rôle de la desoxycorticostérone dans la fixation d'eau, une telle déficience favorise, de même, une dissociation des complexes hydroprotidiques.

Ainsi le déséquilibre aqueux apparaît l'élément physiopathologique essentiel des troubles observés chez les opérés.

Le manque d'eau avec ses conséquences osmotiques, l'impossibilité pour l'organisme, du fait des perturbations ioniques, d'utiliser une eau mobile nouvelle libérée des cytoplasmes cellulaires, sont les conditions majeures du déséquilibre hydrique.

Il ne faut toutefois pas omettre dans l'évolution du syndrome le rôle secondaire, pour aggraver les phénomènes et créer des cercles vicieux, de la diminution d'apport artériel, du manque d'oxygène, de l'apport de substances auto-toxiques : ce sont là des conséquences qui à leur tour aggravent le trouble initial.

MALADIES INFECTIEUSES

La réalité d'un processus de rétention aqueuse au cours des états infectieux aigus ne saurait être discutée. L'examen comparatif de l'évolution de la diurèse et de la courbe pondérale suffit à s'en rendre compte. A l'oligurie de la période d'état fait suite une débacle polyurique qui libère l'organisme de plusieurs litres d'eau. Ces faits sont particulièrement nets au cours de la pneumonie. Or, l'analyse de la courbe de poids (ACHARD) montre que le pneumonique ne perd pas de poids pendant que dure la maladie. Si l'on admet avec SUNDERMANN une déperdition azotée de 15 à 30 gr. par jour, soit 100 à 200 cm³ de tissu, on conçoit qu'en dix jours, les 2 kgr. ainsi perdus doivent être remplacés par une même quantité d'eau (R. S. MACH).

Il est vraisemblable que la dilution qui en résulte explique, en partie du moins, l'hypochlorémie classique au cours des maladies infectieuses, tout spécialement chez les pneumoniques.

Ce trouble du métabolisme chloré n'a pas encore trouvé d'explication parfaite; on n'admet plus l'ancienne hypothèse de RETTENBACHER reprise par TRAUBE d'une fixation du chlore sur l'exsudat pneumonique ou les foyers infectieux. Les recherches de STÆMELIN, celles de LAUBRY ont montré le non fondé d'une telle conception.

La possibilité d'une augmentation de l'excrétion rénale du chlore dans la phase initiale des infections aiguës a été évoquée à la suite d'observations expérimentales de GRUNWALD. Aucune constatation clinique ne confirme ces données et, comme le remarque MACH, personne à part SCHOLZ, n'a signalé l'effet utile du Na Cl chez les pneumoniques.

Il semble qu'une inflation liquidienne de l'organisme soit en l'état actuel de nos connaissances, l'explication la plus plausible de l'hypochlorémie observée.

En fait, seuls de rares travaux ont étudié les perturbations de l'équilibre aqueux au cours des maladies infectieuses aiguës. Aucune détermination volumétrique précise n'a corroboré l'hypothèse d'une rétention d'eau.

Les rares cas d'infections aiguës où nous avons étudié les index d'hydratation des hématies ne permettent aucune conclusion. Toutefois, une légère surcharge aqueuse a toujours été observée avec une augmentation élective des taux d'eau liée aux protéines globulaires.

Tels ces deux exemples de pneumonie franche lobaire aigue :

	EAU TOTALE	EAU LIBRE	EAU LIÉE	VOL. GLOB. μ^3
M. B...				
Période état	718	510	208	90
Après la crise	657	488	169	88
M. H...				
Période état	690	475	217	90
Après la crise	655	480	175	90

Il est certain que le déséquilibre aqueux observé au cours des maladies infectieuses résulte de l'intervention de nombreux facteurs associés dont nous ne saurions entreprendre ici l'étude mais qui méritent une analyse détaillée.

ANÉMIES

Malgré les très nombreuses études qui lui sont consacrées, la physiopathologie des globules rouges comporte encore bien des incertitudes.

Les aspects morphologiques des diverses phases de maturation des hématies sont aujourd'hui connues de façon précise, la régulation de l'érythropoïèse et les facteurs qui la stimulent ont depuis 20 années fait l'objet d'importantes recherches.

Cependant, les notions que nous possédons sur les modifications de la constitution chimique des hématies dans les érythropathies sont très éparses et n'ont guère retenu l'attention des hématologistes.

En particulier, l'état d'hydratation des hématies au cours des anémies ne paraît pas avoir donné lieu à des études systématiques.

Il nous paraît logique de rechercher les variations d'eau libre et d'eau liée globulaire dans des affections où le comportement des hématies elles-mêmes, est au premier chef intéressé. Elles sont susceptibles de fournir des indications intéressantes sur les perturbations physicochimiques dont les globules sont l'objet lorsqu'apparaît un trouble de leur maturation; elles mettent en évidence la part de la teneur hydrique dans les modifications du volume des hématies.

D'autre part, des anomalies de l'équilibre aqueux de l'organisme sont communément observées dans les érythropathies; la constatation d'œdèmes est classique au cours des anémies, et tout particulièrement de la maladie de Biermer.

Il nous paraît toutefois difficile de mettre en parallèle la charge hydrique des hématies et l'état d'hydratation des autres cellules dans des états où le comportement des cellules sanguines est électivement altéré.

I. — MALADIE DE BIERMER

Avant d'aborder les discussions relatives à ce sujet, il convient d'analyser les résultats de nos propres déterminations. Elles ont essentiellement porté sur 11 cas d'anémie de Biermer authentiques au cours desquels l'état d'hydratation des globules rouges a été précisé régulièrement pendant le traitement. (1)

Nous indiquons tout d'abord les chiffres exprimant la teneur en eau des hématies en phase franchement mégalo-blastique, compte non tenu de l'évolution thérapeutique. Ces résultats sont groupés dans le tableau suivant:

N° DOSAGE	NOMS	EAU TOTALE	EAU LIBRE	EAU LIÉE	VOL. GLOB MOY μ^3
1	C...	701	450	251	100
14	M...	728	390	338	113
23	G...	734	410	324	107
3	B...	661	360	301	105
176	E...	667	454	213	100
195	J...	760	353	407	99
256	R...	663	534	129	112
258	D...	721	559	162	103
274	F...	790	496	264	115
294	C...	723	526	227	95
312	P...	716	436	280	109

(1) Cette question a fait l'objet d'une conférence de M. le professeur GIRAUD, parue dans la « Gazette des Hôpitaux », 1950.

La lecture de ce seul tableau comporte déjà des indications assez nettes.

(1) La macrocytose biermérienne n'est pas le fait d'une simple surcharge aqueuse des hématies. En effet, le volume globulaire moyen est toujours fortement augmenté. Certes, dans 8 cas, le taux d'hydratation globale est élevé mais à des chiffres qui ne sont nullement excessifs si l'on tient compte de la macrocytose.

Dans 3 cas, les chiffres d'eau totale sont strictement normaux. Il serait donc erroné de considérer les globules biermériens comme fragiles parce que « gonflés d'eau »; un trouble métabolique plus complexe intervient à l'origine de ces faits.

(2) Les anomalies de répartition de l'eau dans les hématies sont évidentes. La fraction d'eau libre est, la plupart du temps, diminuée, souvent dans de fortes proportions. Dans un cas seulement, nous notons un chiffre d'eau libre franchement supérieur aux limites physiologiques. L'eau liée aux protéines globulaires est augmentée dans la majorité des observations, dans un cas seulement le chiffre d'eau liée est normal.

— La réalité de telles anomalies est confirmée par les variations des index d'hydratation globulaire lorsque se corrige l'anémie sous l'effet du traitement. Nous avons ainsi pratiqué des déterminations répétées chez la plupart des malades que nous avons observés.

Voici tout d'abord un tableau comparatif des chiffres trouvés avant tout traitement et après correction thérapeutique complète.

N°	NOMS	NATURE DU TRAITEMENT		VOL. MOY. μ^3	EAU. TCT.	EAU LIBRE	EAU LIÉE
1	M ^{me} C.	Extraits	Av.	100	701	450	251
15		foie	Ap.	83	662	490	172
2	M. G.	Extraits	Av.	107	734	410	324
45		foie	Ap.	90	680	450	230
4	M ^{me} B.	Acide	Av.	105	661	360	301
20		folique	Ap.	89	686	530	156
176	M ^{me} E.	Vit. B. 12	Av.	160	667	454	213
234			Ap.	105	713	515	198
195	M ^{me} J.	Vit. B. 12	Av.	100	760	353	407
284			Ap.	85	689	440	249
274	M ^{me} F.	Vit. B. 12	Av.	120	790	526	264
298			Ap.	92	669	507	162
306	M ^{me} P.	Vit. B. 12	Av.	103	716	436	280
315			Ap.	87	668	491	177

Dans l'ensemble, l'effet du traitement se marque par un retour à des chiffres normaux: la charge hydrique des globules s'abaisse ou varie peu; la quantité d'eau libre augmente nettement tandis que l'eau liée aux protéines tend à redevenir normale.

Il convient de retenir toutefois que cette normalisation des index est parfois lente à s'établir et n'est franchement affirmée que de façon assez tardive après la crise réticulo-cytaire. A ce sujet nous rapportons les résultats de déterminations répétées dans le premier mois du traitement.

OBS. I. — Mme C., traitée par extraits hépatiques injectables (5 ampoules quotidiennes: 250 gr. d'organe frais).

N : nombre de globules rouges en millions par mm³.

V : volume globulaire (à l'hématocrite).

v : volume globulaire moyen en μ^3 .

R : réticulocytes par mm³.

DATES	N	V	v	R	EAU TOTALE	EAU LIBRE	EAU LIÉE
15/9	3	31	100	< 20.000	701	450	251
21/9	3,1	30	100	60.000	669	470	199
26/9	4	39	98	20.000	678	460	218
3/10	3,8	37	95	< 20.000	665	460	205
9/10	4,8	40	83		662	490	172

OBS. II. — Mme E., traitée par vit. B. 12.

DATES	N	V	v	R	EAU TOTALE	EAU LIBRE	EAU LIÉE
5/2	1,5	14	100	< 20.000	667	454	213
17/1	2,3	23	102	80.000	668	398	270
26/1	3	29	95	20.000	715	447	268
1/2	3,2	31	99		713	515	198

OBS. III. — Mme J., traitée par vitamine B. 12.

DATES	N	V	v	R	EAU TOTALE	EAU LIBRE	EAU LIÉE
13/1	2,2	19	95	< 20.000	760	353	407
18/1	1,9	20	105	200.000	713	375	338
24/1	2,9	30	110	50.000	717	460	257
1/2	3,5	35	100	< 20.000	689	440	249
14/3	5	42	85		646	474	172

OBS. IV. — Mme F..., traitée par vitamine B. 12.

DATES	N	V	v	R	EAU TOTALE	EAU LIBRE	EAU LIÉE
6/3	0,7	10	140	< 20.000	790	526	264
15/3	1,8	19	110	240.000	740	429	311
17/3	2,9	26	90	50.000	718	476	242
29/3	3,6	30	85	< 20.000	669	507	162

OBS. V. — Mme D..., traitée par extraits hépatiques.

DATES	N	V	v	R	EAU TOTALE	EAU LIBRE	EAU LIÉE
22/2	2,3	23	103	< 20.000	721	559	162
6. 3	2,7	26	95	60.000	711	529	182
21/3	3,8	32	85	< 20.000	668	505	163

Ces observations apportent quelques indications intéressantes: comme nous le disions plus haut, la macrocytose n'est pas due au seul excès d'hydratation de l'hématie. C'est également la conclusion des travaux d'AMBARD et MANDEL (1942) fondés sur une technique différente de celle que nous utilisons. On peut, de ce point de vue, comparer la teneur aqueuse des globules à leur charge en hémoglobine: la concentration hémoglobinique n'est, en effet, pas augmentée contrairement à ce que paraît indiquer le calcul de la valeur globulaire. L'ancienne et inexacte définition d'« hyperchromie » correspondait non à une concentration plus forte de l'hémoglobine, mais à une plus grande taille des globules. (CAZAL.)

L'étude des index d'hydratation globulaire permet plus encore qu'une simple estimation de la charge hydrique globale; elle renseigne indirectement sur les anomalies de structure propre de l'hématie. L'augmentation du taux d'eau liée aux protéines nous paraît l'élément essentiel à

retenir. Les variations de cette fraction aqueuse, reflet propre de la constitution physico-chimique du globule, traduisent les perturbations métaboliques intimes des hématies biermériennes.

Un petit nombre de travaux est consacré à ces modifications. Toutefois, WILLIAMS et ses collaborateurs ont étudié le comportement de la fraction lipidique de ces cellules dans la maladie de Biermer et ont constaté une élévation des stérides avec baisse des phospholipides et du cholestérol libre.

B. THORELL utilisant des procédés ultra-microchimiques a toujours observé des anomalies du comportement des ribose-polynucléotides intraglobulaires : leur abaissement normalement observé dans la phase de maturation de la cellule, n'a pas lieu au cours de la maladie de Biermer.

Les taux excessifs d'eau liée traduisent, sans toutefois les préciser, les modifications protidiques intimes dont les liaisons hydriques anormales sont la conséquence.

Quant à la baisse du taux de l'eau libre, elle paraît surtout relever de l'excès des combinaisons hydroprotidiques.

Etant donnée la maturation pathologique des globules rouges eux-mêmes, il est en effet impossible d'assimiler ceux-ci aux autres cellules de l'organisme et les variations de l'eau libre ne sauraient en aucune façon être le reflet d'hypothétiques déplacements aqueux des corps cellulaires vers le milieu extracellulaire.

La meilleure preuve en est qu'au cours d'anémies ne s'accompagnant d'aucune anomalie des index d'hydratation globulaire, il est fréquent d'observer des œdèmes.

D'ailleurs, le volume sanguin total est habituellement diminué dans l'anémie de Biermer (GIBSON).

II. — AUTRES TYPES D'ANÉMIES

Dans les anémies où la déviation initiale n'altère pas le processus de maturation des hématies, l'état d'hydratation globulaire s'est toujours révélé sensiblement normal.

1° *Anémies par aplasie médullaire:*

A titre de comparaison, nous avons étudié les index d'eau libre et d'eau liée globulaire dans quelques cas d'aplasies médullaires. Jamais nous n'avons trouvé d'anomalies de la répartition hydrique intraglobulaire.

	EAU TOTALE	EAU LIBRE	EAU LIÉE	VOL. - GLOB. μ^3
Mlle C...	707	540	167	85
M. C...	673	520	153	89
M. M...	686	530	156	95

2° *Anémies hémorragiques:*

Il en est de même en cas de déglobulisation par hémorragie aigüe dont ABOUDARAM rapporte quelques observations dans sa thèse. Dans un état anémique par hémoptysie grave, il trouve:

Eau totale . . . 712
 Eau libre 548
 Eau liée 164 (grammes pour mille)

Au cours d'une anémie par hémorragie traumatique, il note une diminution de l'eau liée, mais ici un facteur de choc intervient:

Eau totale . . . 629
 Eau libre 530
 Eau liée 99 (grammes pour mille)

3° *Anémies macrocytaires non biernériennes*

Il paraît intéressant de comparer la teneur aqueuse des hématies biernériennes à celles d'autres anémies macrocytaires. Nous ne pouvons sur ce point apporter aucune affirmation.

Toutefois dans un cas d'anémie macrocytaire observée chez une hypothyroïdienne (métabolisme basal abaissé de 40 %) et dont l'évolution clinique a confirmé l'origine endocrinienne, nous notons les chiffres suivants:

Eau totale . . .	740
Eau libre	520
Eau liée	220 (grammes pour mille)
Volume globulaire moyen:	100 μ^3 .

Dans ce cas, les anomalies d'hydratation globulaire sont en tous points comparables à celles constatées au cours du myxœdème.

Il serait intéressant de pratiquer semblables déterminations dans divers types d'anémies macrocytaires. C'est là un de nos soucis actuels.

Il nous reste à dire un mot du déséquilibre aqueux global observé au cours des anémies et dont l'œdème est l'expression fréquente.

Nous avons déjà remarqué qu'au cours d'affections frappant spécialement les hématies, il est difficile de voir dans l'état d'hydratation globulaire le reflet exact de l'hydratation cellulaire en général.

De toute façon, deux facteurs paraissent intervenir dans la production des œdèmes des anémiques.

1° *La baisse de pression osmotique des protéines:*

MAYRS, MEULENGRACHT, IVERSEN et NAKARAWA considèrent celle-ci comme une cause essentielle de l'œdème au cours des anémies bien que les valeurs qu'ils ont observées eux-mêmes ne sont pas en faveur de cette opinion. La baisse de la pression colloïdo-osmotique est relativement faible et ne montre aucune relation avec l'importance de l'œdème; on trouve aussi bien des valeurs tout à fait normales en dépit de l'existence d'œdèmes que des diminutions dans des cas sans rétention d'eau.

Aussi beaucoup d'auteurs (COPE, MARIN, KYLIN, MEYER) ne partagent-ils pas la même opinion et pensent qu'interviennent d'autres facteurs au moins aussi importants que la baisse de pression oncotique.

2° *L'anoxie.*

En effet, nombreux sont ceux qui incriminent l'anoxie cellulaire dans le déterminisme des œdèmes.

Le petit nombre d'hématies ne suffisant plus à assurer l'oxygénation des tissus, un état voisin de celui qu'on observe dans les états de choc se constitue. Les cellules de la paroi capillaire en souffrent tout particulièrement et une perméabilité vasculaire excessive est à l'origine d'une fuite liquidienne dans les espaces extracellulaires.

LIVRE III

SYNTHESE

PHYSIO-PATHOLOGIQUE

Ce dernier chapitre n'a pour autre but qu'un essai de groupement synthétique et physiopathologique des circonstances où chez l'homme vivant, les conditions de circulation, de fixation, de libération de l'eau s'écartent de la normale.

Bien que procédant de facteurs associés, les états qui en résultent répondent à des types différents suivant que domine dans leur déterminisme un trouble des apports, des éliminations, ou de la répartition aqueuse. Ces principales circonstances seront successivement étudiées.

Au préalable, il convient de rappeler le schéma de répartition aqueuse dans l'organisme. Deux types d'états de l'eau doivent être nettement individualisés.

— *l'état de réiention libre* correspond à l'eau des liquides extracellulaires et à une partie de l'eau cellulaire. Ses caractéristiques en font une eau de migrations faciles, dont les transferts sont sans cesse soumis au jeu des forces osmotiques. Par sa mobilité et l'ampleur de ses mouvements, cette eau protège l'intimité des éléments cellulaires de tout déséquilibre qui risque de compromettre leur vitalité.

l'état de fixation dont l'importance fut longtemps méconnue, répond à la structure propre des molécules protéiques et lipidiques constitutives des cytoplasmes cellulaires. Les groupements ionisables de celles-ci attirent les molécules d'eau qui sont ainsi incorporées aux constituants des cellules. L'eau ainsi fixée, exclue de tous échanges osmotiques, est elle-même sous la dépendance d'interventions métaboliques et hormonales agissant directement sur la structure cellulaire.

L'estimation de la part respective des perturbations de l'un ou l'autre état comporte de ce fait un intérêt majeur. L'eau librement retenue permet l'adaptation de l'organisme aux circonstances les plus variables tandis que l'eau fixée témoigne de l'intégrité des molécules constitutives des cellules.

I. — SYNDROMES OU DOMINENT LES TROUBLES DANS LES APPORTS D'EAU

De telles circonstances ne sont réalisées en clinique que dans des conditions exceptionnelles. Leur connaissance éclaire toutefois certains aspects intéressants des migrations aqueuses.

A) MANQUE D'EAU

La déshydratation qui résulte d'une privation d'eau n'existe jamais à l'état pur; seules des circonstances rares aboutissent à la mort par la soif (RICHER), tels les tragiques exemples de mineurs isolés dans une galerie bloquée ou de suppliciés soumis à une privation alimentaire totale.

Dès 1900 ce type de déshydratation avait inspiré la thèse d'A. MAYER. Au cours de la récente guerre mondiale les conséquences du manque de boissons sur l'organisme retinrent l'attention des chercheurs (MAC CANCE, BLAKE YUNG et NADAL). Des volontaires placés dans de telles conditions, toute déperdition de sel étant par ailleurs exclue, prennent rapidement « un aspect de grand malade », une importante déshydratation est rapidement constituée, les sujets perdant en trois jours 6 % de leur poids, la diurèse se maintient

cependant et dépend des ingestions salines. Il existe une élimination urinaire des électrolytes Na et Cl d'abord, puis K (WINKLER). Toutefois, en dépit d'une soif intense la tolérance des sujets en expérience est relativement longue, ce fait résultant du maintien assez prolongé des fonctions circulatoires. Les divers secteurs liquidiens participent tous à la déperdition; les liquides extracellulaires ne sont pas seuls à en faire les frais; en effet, la pression artérielle varie peu et l'on n'observe pas de signes d'hémoconcentration.

Selon des déterminations volumétriques précises, un tiers de l'eau perdue est prélevé dans le plasma et les espaces lacunaires, les deux tiers étant pris au compartiment cellulaire.

Ces mouvements hydriques s'expliquent par les déviations osmotiques observées: la concentration ionique du milieu extra-cellulaire produit un appel vers ces liquides de l'eau des cellules. Il suffit dans ces conditions d'une simple administration d'eau pour corriger les troubles.

• B) ETATS CARENTIELS

Les troubles de l'équilibre aqueux liés à la sous-alimentation résultent autant du déséquilibre alimentaire que de la carence globale.

Les œdèmes de carence trouveront leur place ultérieurement car des déviations conjuguées métaboliques et endocriniennes participent à leur déterminisme.

Les états de déshydratation observés dans ces conditions sont plus rares. M. LAMY, M. LAMOTTE et S. LAMOTTE-BARILLON ont toutefois noté dans les cas graves une exsiccose globale avec réduction de l'eau des divers compartiments liquidiens. Une hydratation intempestive appliquée à de tels sujets risque d'entraîner une soudaine apparition d'œdèmes réalisant ce que les auteurs précédents ont décrit sous le terme d' « *inondation des dénutris* ».

C) APPORTS MASSIFS D'EAU

Il paraît intéressant de dire un mot des états d'hyperhydratation provoquée par des ingestions massives d'eau. Au cours d'expériences humaines de polydypsies artificielles (REGNIER-KUNSTMANN) ou de l'expérimentation animale (ROWNTREE, SWINGLE, LAMSON et ROCA) il a pu être démontré un mécanisme de sécurité intervenant dans la répartition aqueuse. Les territoires vasculaire et cellulaire paraissent sauvegardés à la faveur de migrations aqueuses vers les espaces lacunaires.

Ainsi se trouve expliquée l'action favorable des cures de diurèse que J. COTTET définit dans les termes suivants : « En intensifiant les courants intervasculo-lacunaires, elles produisent un véritable brassage des liquides interstitiels. Il en résulte une activation des échanges nutritifs et du drainage lacunaire, dont la preuve est fournie par l'augmentation non seulement de la diurèse aqueuse, mais encore de la diurèse solide, c'est-à-dire des substances dissoutes dans l'urine et qui fait bien comprendre l'action éliminatrice, désintoxicante et déplétive de la cure de diurèse ».

Il y a vraisemblablement aussi dans ces conditions un transfert d'eau dans le compartiment cellulaire. On ne peut pour le démontrer tenir compte de ce qui se passe dans les cellules sanguines; au cours d'épreuves de diurèse provoquée CUVELIER a toujours observé une augmentation de 15 à 20 % de la teneur aqueuse des hématies. Mais il résulte d'un travail de GOVAERTS et VERNIORY que lors de la migration de l'eau de l'intestin vers le rein au cours de la diurèse aqueuse, un quart de l'eau est transporté par les globules et trois quarts par le plasma.

Des expériences récentes utilisant un isotope de l'eau, l'eau lourde, ont confirmé la pénétration cellulaire de l'eau dans ces conditions.

II. — SYNDROMES OU DOMINENT LES TROUBLES DE L'ELIMINATION DE L'EAU

En cas d'anomalies portant sur les éliminations hydriques il convient de retenir l'intrication de deux processus conjugués: d'une part un mouvement d'eau immédiat directement en rapport avec le trouble causal et d'autre part le retentissement ionique qui ne tarde pas à se produire, lui-même responsable de migrations aqueuses internes secondaires. Il n'y a pas lieu de s'en étonner, lorsqu'on sait les liens étroits qui unissent dans leurs transferts l'eau et les électrolytes.

Dans ces conditions, l'eau mobile de l'organisme est la première éprouvée, étant seule accessible aux échanges osmotiques. Toutefois, secondairement intervient un trouble plus complexe de l'équilibre cellulaire, responsable de modifications intimes des combinaisons hydroprotéiniques.

A) DÉPERDITIONS AQUEUSES

Le tube digestif constitue la voie élective d'éliminations excessives en clinique humaine. Les importants mouvements liquidiens dont il est le siège justifient cette notion. Plus de huit litres d'eau riche en électrolytes sont ainsi quotidiennement brassés. On conçoit dès lors la gravité de l'exsiccose qui peut résulter du rejet au dehors d'une partie de ces sécrétions.

D'autres voies sont également le lieu d'éliminations anormales, la surface cutanée à l'occasion de sudations abondantes, le rein en cas de polyurie graves.

Les troubles observés en ces circonstances sont assez variables, la teneur en électrolytes des diverses sécrétions variant de l'une à l'autre.

1° *Vomissements incoercibles:*

Quelles que soient leurs conditions d'apparition, grossesse, affection gastrique, méningite tuberculeuse, les vomissements entraînent une importante déperdition d'eau. Celle-ci est cependant limitée au début grâce à un mécanisme de remaniement ionique; le rôle de la paroi gastrique dans le métabolisme du chlore est connu: les sécrétions gastriques sont tout particulièrement riches en cet ion qui se trouve ainsi soustrait à l'organisme en plus grande quantité que le sodium au cours de vomissements répétés. Le rôle de la carence chlorée a été mis en lumière dans l'expérimentation animale par de nombreux chercheurs (DRAGSTEDT et ELLIS; GLASS; AMBARD, STAHL et KUHLMANN) : l'hypochlorémie est toujours très marquée et s'accompagne d'une diminution de l'élimination chlorée urinaire. Dans ces conditions à la perte aqueuse s'associent des transferts d'eau endogène nécessaires pour le maintien de l'isotonie du milieu intérieur. Voici le schéma, un peu artificiel, des deux phases du déséquilibre aqueux chez le vomisseur:

— la première correspond à une période de bonne tolérance, les signes cliniques sont mineurs. Les mouvements ioniques qui ont lieu dans les liquides extracellulaires suffisent à maintenir l'équilibre osmotique sans qu'interviennent des migrations aqueuses supplémentaires. Les chlorures perdus sont remplacés par des bicarbonates formés à partir des ions Na devenus disponibles. L'alcalose est la résultante de ces modifications (dans un cas de GRAHAM et MORRIS, la réserve alcaline était de 106 volumes CO_2 pour 100). Toutefois les bicarbonates ne peuvent jouer de

rôle utile que dans une certaine mesure, un appauvrissement en sodium finit par se produire.

— Ainsi apparaît la période d'intolérance: les signes cliniques sont ici très marqués, la prostration, le collapsus cardio-vasculaire, la langue rôtie et violacée, l'hypotonie des globes oculaires sont habituels et parfois un état comateux se constitue (PORGES). Il faut cependant noter que la soif est peu vive et la diurèse suffisante.

Au cours de cette phase la déshydratation est purement extracellulaire (MACH): la réduction des liquides extracellulaires permet le maintien de l'équilibre osmotique: l'eau perdue par le plasma et les liquides lacunaires est en partie éliminée par les reins tandis que l'autre fraction pénètre à l'intérieur des éléments cellulaires. Ainsi s'expliquent l'absence de sensation de soif et la constatation d'œdème cérébral observé dans ces conditions chez l'homme (PORGES) et chez le chien (GLASS). Le trouble de la nutrition des cellules qui en résulte produit une desassimilation tissulaire avec mise en circulation de produits de déchets azotés: le taux de l'urée sanguine s'élève aboutissant à l'azotémie « par manque de sel » (BLUM).

La mesure de l'eau des hématies dans ces circonstances, reflète la surcharge aqueuse cellulaire: l'hydratation totale en est très augmentée et se réduit parallèlement à l'amélioration clinique. Les modifications majeures portent sur l'eau liée aux protéines globulaires qui est très élevée. Il est probable que les altérations des protéines cellulaires, auxquelles il vient d'être fait allusion, sont responsables de cette fixation aqueuse anormale.

2° *Diarrhées.*

Le déséquilibre hydrique qui résulte d'état diarrhéiques profus répond à des conditions un peu différentes des précédentes: la quantité d'eau soustraite à l'organisme est plus grande; en plus de l'eau ingérée et des sécrétions gastriques l'organisme perd d'abondants liquides intestinaux et pancréatiques.

D'autre part l'ion sodium étant abondamment sécrété dans l'intestin, une baisse parallèle des anions et cations se produit aboutissant à une acidose qui compromet plus rapidement l'équilibre osmotique.

La déshydratation ainsi produite s'accompagne-t-elle d'un transfert d'eau à l'intérieur des cellules ? L'étude des bilans potassiques ne paraît pas favorable à cette interprétation. Il en est de même des mesures des volumes liquidiens au cours d'états toxiques avec diarrhée chez les nourrissons (CHEVROLLE), mais ce dernier exemple ne peut être retenu car de nombreux processus interviennent à côté de la diarrhée.

Dans un cas de diarrhée profuse nous avons noté une fixation anormalement élevée d'eau liée dans les globules.

3° *Sudations.*

Des sudations abondantes non compensées sont très rarement à l'origine d'accidents de déperdition aqueuse, une perte chlorée y est associée.

MAC CANCE a pu mesurer la diminution des liquides extracellulaires (31.200 dans un cas) à la suite de sudations abondantes provoquées sur lui-même et ses collaborateurs.

4° *Ascites ponctionnées.*

Les migrations aqueuses succédant aux évacuations d'ascites ont fait l'objet de diverses interprétations :

Pour certains (KERPEL-FRONIUS, VILLARET et BENARD) l'appel d'eau vers le péritoine asséché entraîne un déplacement vers le système vasculaire aboutissant à une dilution sanguine.

Pour MACH et SCICLOUNOFF, la carence chlorée est, tout comme dans les ascites expérimentales, la condition du déséquilibre hydrique avec ses conséquences habituelles, anhydrémie et transfert d'eau vers les cellules. Toutefois, les conditions de la clinique humaine ne sont pas en tout point semblables à celles de l'expérimentation.

Dans les ascites expérimentales, du liquide étranger à l'organisme et dépourvu d'électrolytes est introduit dans la cavité abdominale. Un état d'équilibre osmotique se constitue avec les liquides de l'organisme par un transfert d'ions minéraux dans l'ascite artificielle qui permet ainsi une soustraction d'électrolytes sans spoliation aqueuse associée.

Au contraire à l'occasion de ponctions d'ascite répétées en pathologie humaine des quantités importantes de liquides issus du milieu intérieur sont soustraites avec les électrolytes. Pour réaliser dans ces conditions un déséquilibre électrolytique il faut avoir recours à un artifice en supprimant les apports chlorurés par un régime strict tandis que les absorptions liquidiennes ne sont pas modifiées.

Chez de tels malades privés de sel nous avons effectivement noté des fluctuations de la teneur en eau des cellules sanguines après évacuation de l'ascite: l'hydratation globale augmente légèrement à la faveur d'une hausse élective de l'eau libre. L'augmentation du taux d'eau liée aux protéines globulaires paraît dans ces conditions n'être qu'apparente.

Au contraire, chez les ascitiques laissés à un régime libre l'évacuation du liquide abdominal s'accompagne d'une perte d'eau légère par les hématies.

5° *Polyuries.*

Une élimination urinaire excessive est d'autant plus redoutable que s'y associe une fuite de chlorure de sodium qui aggrave le déséquilibre hydro-salin. En clinique, elle n'est qu'exceptionnellement responsable de désordres importants, les pertes étant habituellement compensées par les apports alimentaires.

Des expériences de polyuries provoquées chez l'homme par absorption volontaire de boissons excessives alors que le sujet est privé de sel (GLATZEL, REGNIER, KUNSTMANN) montrent l'importance des troubles aqueux secondaires qui réalisent un état voisin du diabète insipide par création

d'un cercle vicieux du fait de l'appauvrissement initial en cristalloïdes; l'organisme n'est plus capable de fixer assez d'eau. Cet appauvrissement ne fait que s'accroître car l'apport d'eau sans sel entraîne une nouvelle déperdition de Cl Na . La déshydratation qui en résulte crée une sensation de soif qui ferme le cercle vicieux.

Hormis de telles conditions, semblables états ne s'observent jamais en clinique; l'administration de diurétiques à doses massives, qui chez l'animal, crée des états graves de carence chlorée (GRUNWALD, KERPEL-FRONIUS) n'entraîne pas chez l'homme les mêmes troubles, une altération de l'état général intervient bien avant que soit réalisée l'hypochlorémie.

Dans certaines néphrites chroniques azotémiques, la polyurie est parfois suffisante, malgré la faible concentration du chlore urinaire, pour provoquer une insuffisance du capital chloré, si les malades sont soumis au régime sans sel. Semblables polyuries non compensées peuvent également s'observer au cours du diabète insipide ou du diabète sucré. Mais de telles observations sont exceptionnelles.

B) ANURIES

Au cours d'anuries, bien qu'habituellement il ne soit pas noté d'œdèmes, il paraît exister un processus de rétention aqueuse. Chez des malades vivant aux dépens de leurs propres tissus, l'augmentation pondérale rapide, paradoxale en apparence, mesure cette rétention (STRAUB et GOLLWITZER-MEYER). Indépendamment de ce trouble et même lorsque des éliminations vicariantes en réduisent l'importance, un déséquilibre osmotique intervient à l'origine de transferts d'eau endogènes. Il y a, en effet, une rétention totale ou le rein n'exerce plus sa fonction vis-à-vis de toutes les substances extractives.

Le rôle du chlore est particulièrement important. Certes l'intervention de cet ion dans le maintien de l'équilibre moléculaire et acidobasique réduit le danger de la réten-

tion chlorurée; de fait, il a souvent été noté une hypochlorémie qu'un régime trop strict et des vomissements risquent d'aggraver.

Le comportement des liquides cellulaires à la faveur du déséquilibre ionique paraît devoir réaliser une surcharge en eau des éléments cellulaires. Mais une observation récente de HAMBURGER et MATHE fait au contraire suspecter un processus d'exsiccose cellulaire.

Dans de tels cas, la mesure de la teneur aqueuse des hématies apporte les renseignements suivants: la teneur en eau totale paraît peu modifiée, mais il existe un déséquilibre important entre les deux fractions d'eau globulaire; l'eau libre est franchement abaissée, très au dessous de la marge inférieure des variations physiologiques; l'eau liée aux protéines est par contre augmentée notablement; la déperdition d'eau libre répond en partie aux déviations ioniques; l'importance des chiffres d'eau liée ne saurait s'expliquer par une simple hausse apparente de celle-ci et un processus de fixation anormale intervient aussi, lié aux perturbations intimes du métabolisme cellulaire. Voici les résultats obtenus dans deux cas d'anurie, tous deux d'évolution mortelle.

	EAU TOTALE	EAU LIBRE	EAU LIÉE	VOL. GLOB. μ^3
OBS. I - M ^{me} G..., 20 ans.				
<i>Anurie post-abortum</i> . .	640	399	241	88
OBS. II - M. S..., 60 ans.	688	420	268	87
<i>Anurie terminale</i> <i>Néphrite chronique</i>	655	380	275	86

III. — SYNDROMES OU DOMINENT LES TROUBLES DE REPARTITION DE L'EAU

Les migrations aqueuses dépendent essentiellement de deux types de facteurs: humoral, lié à la nécessité de maintenir l'équilibre osmotique et cellulaire lié à la structure propre des cytoplasmes cellulaires. Plusieurs organes concourent au maintien de leur intégrité et leur pathologie a pour conséquence un trouble grave de l'équilibre hydrique.

On peut schématiquement opposer deux grands types de syndromes suivant que les perturbations dominantes intéressent les complexes hydroprotidiques ou l'équilibre hydrochloruré.

A) SYNDROMES

AVEC MODIFICATIONS DOMINANTES

DES COMPLEXES HYDRO-PROTIDIQUES

Un seul et même métabolisme groupe les diverses protéines plasmatiques et tissulaires: l'usage des isotopes radioactifs (azote marqué, soufre) a permis de reconsidérer ce problème et de rejeter toutes les distinctions anciennement établies entre ces deux types de protides.

Les modifications de l'équilibre protidique sanguin, elles-mêmes responsables de fluctuations aqueuses, apparaissent comme le témoin immédiatement accessible d'un trouble plus général du métabolisme des protides.

Les anomalies des liaisons hydro-protidiques cellulaires sont encore mal connues. Il paraît toutefois possible d'en donner un aperçu d'ensemble.

Une anormale fixation ou libération d'eau liée aux protéines cellulaires s'observe en des circonstances diverses au premier rang desquelles il faut retenir les maladies des glandes endocrines et du foie. Le rôle prépondérant de ces organes dans le métabolisme protidique l'explique parfaitement.

1° AFFECTIONS ENDOCRINIENNES

Les états pathologiques intéressant les principales glandes endocrines seront successivement envisagés.

a) *Thyroïde.*

Le déséquilibre aqueux résultant d'une déviation du fonctionnement thyroïdien, bien que connu depuis longtemps par les cliniciens, s'éclaire actuellement d'un jour nouveau. L'existence de processus de rétention aqueuse au cours d'états opposés, myxœdème et hyperthyroïdie, semblait paradoxale. En effet, si, chez l'insuffisant thyroïdien, l'inflation hydrique apparaît évidente dès l'examen clinique, le basedowien paraît au contraire déshydraté et pendant longtemps il n'a pas été tenu grand compte des œdèmes, signalés dès 1888 par DIEULAFOY, au cours des hyperthyroïdies.

Les mesures des liquides extracellulaires (CACHERA) chez ces deux types de malades révèlent une notable augmentation volumétrique que corrigent des thérapeutiques inverses.

L'étude de l'état d'hydratation des hématies apporte d'utiles indications sur les échanges aqueux au cours de ces états pathologiques.

Chez les hypothyroïdiens, il existe une surcharge cellulaire en eau ainsi qu'en témoignent des chiffres d'eau globulaire totale parfois très élevés (816 gr. pour 1.000 de globules dans un cas). L'eau libre des hématies est habituellement dans les limites physiologiques, tandis que l'eau liée aux protéines globulaires est toujours élevée, souvent dans des proportions considérables (419 gr. pour 1000 de globules dans un cas). Sous l'effet de l'opothérapie les index se normalisent.

Chez les basedowiens, les chiffres d'eau totale s'inscrivent dans les limites physiologiques, fréquemment à leur marge supérieure, l'eau libre est abaissée tandis qu'est notée une hausse légère de l'eau liée. Le traitement médical ou chirurgical corrige nettement ces anomalies.

Ainsi hyperthyroïdiens et hypothyroïdiens se présentent-ils les uns et les autres avec un chiffre d'eau libre globulaire en général abaissé. Dans les deux groupes, ce chiffre se redresse sous l'effet du traitement. Les corps cellulaires des globules gagnent de l'eau dans les deux cas, comme l'ont montré les travaux de CACHERA: le compartiment cellulaire gagne de l'eau aux dépens des liquides extracellulaires qui s'appauvrissent.

Par contre le comportement de l'eau liée met en évidence les différences qui séparent les deux types d'états: compte tenu du volume globulaire moyen, il existe chez les hypothyroïdiens une augmentation réelle de l'eau liée aux protéines; au contraire, chez les hyperthyroïdiens, la déperdition initiale d'eau libre suffit à expliquer une hausse apparente de l'eau liée; les échanges d'eau globulo-plasmatiques jouent ici le rôle essentiel.

L'intérêt de ces notions ne saurait échapper en particulier en ce qui concerne le mode d'action de l'opothérapie thyroïdienne.

b) *Surrénales.*

L'anormale répartition des liquides organiques constitue l'une des bases fondamentales du syndrome d'insuffisance surrénale; l'ampleur des mouvements aqueux chez les addi-

soniens traités est nettement objectivée par les mesures des volumes liquidiens extracellulaires (FERREBEE et coll., CACHERA et BARBIER, MACH et ODIER); ceux-ci initialement diminués se restaurent sous l'effet du traitement et cette inflation, dépassant son but, peut parfois aboutir à des accidents œdémateux.

Mais l'implantation de désoxycorticostérone paraît avoir créé une « maladie nouvelle »: certains accidents récemment rapportés (hypertension artérielle sèche, syndromes hydropigènes graves, troubles nerveux) ne peuvent s'expliquer par la seule rétention hydrosaline excessive. Ils relèvent d'interventions associées parmi lesquelles les processus tissulaires jouent un rôle important. L'étude de ces problèmes nouveaux exige que soit tenu compte de l'action des hormones cortico-surrénales sur le métabolisme protidique et que soit appréciée la fraction de l'eau retenue, sous l'effet de la désoxycorticostérone, à l'intérieur des cellules elles-mêmes.

Les fluctuations de l'eau globulaire paraissent de ce point de vue du plus haut intérêt: l'eau contenue dans les hématies au divers stades de la thérapeutique ne varie pratiquement pas; alors que les fractions libre et liée de cette eau subissent des variations importantes.

L'eau cellulaire dans la maladie d'Addison paraît toujours supérieure au taux normal, quelle que soit la valeur de la rétention hydrique extracellulaire. Nous notons les chiffres extrêmes de 680 et 743 pour 1.000 chez des malades qui ont été sujettes à des variations pondérales et tensionnelles, témoins de fluctuations de la masse sanguine ou de l'eau interstitielle.

Pour les deux fractions de l'eau globulaire, les variations se font par contre en sens inverse.

L'eau liée aux protéines subit une augmentation régulière pendant la poursuite du traitement; les chiffres de départ sont bas (80 gr. pour 1000 dans un cas) à un moment où les malades n'ont aucun signe de rétention aqueuse et où le volume cardiaque est réduit. Sous l'action de la

désoxycorticostérone, les chiffres d'eau liée atteignent des taux très élevés (236 gr. pour 1000 dans le cas précédemment indiqué). Parallèlement, la rétention d'eau s'exprime par la bouffissure du visage, une flèche tensionnelle et l'image cardiaque s'aggrandit considérablement.

A l'inverse, les taux d'eau libre baissent régulièrement (de 610 à 444 gr. pour 1000 dans le cas précédent).

La portée clinique de ces notions n'est nullement négligeable. Le fait le plus caractéristique est bien, sous l'influence de la désoxycorticostérone, une fixation anormale par les protéines cellulaires d'un eau ainsi exclue des échanges osmotiques. Elle est sans doute un des facteurs déterminants de l'irréversibilité de certains accidents; elle a vraisemblablement une part importante dans le déterminisme des variations du volume cardiaque, indépendamment des fluctuations de la masse sanguine qu'incriminent LIAN et ses collaborateurs. Enfin, elle rapproche les addisoniens traités des hypothyroïdiens francs. Cette dernière constatation nous a conduit à associer aux implantations hormonales, l'administration d'extrait thyroïdien (30 à 40 egr. par jour). Des malades qui avaient antérieurement présenté des accidents du fait de l'hormonothérapie substitutive isolée, se sont parfaitement trouvés de cette adjonction.

Quant aux variations de l'eau libre globulaire, elles sont le témoin des fluctuations extracellulaires notées par divers auteurs.

c) *Post-hypophyse.*

L'étude des vastes migrations hydriques qui caractérisent le diabète insipide a suscité bien des controverses.

On est en droit d'admettre, en l'absence de déterminations volumétriques précises, une inflation liquidienne extracellulaire aux dépens de l'eau des cellules. Ce serait en somme un syndrome inverse de celui de la maladie d'Addison (MACH). Cette mobilisation de l'eau mobile dans l'organisme n'est sans doute pas la seule conséquence de la déficience post-hypophysaire qui paraît agir également

sur les complexes hydroprotéiniques. En effet, dans le diabète insipide non traité les chiffres d'eau globulaire totale sont bas, aux limites inférieures des variations physiologiques; l'eau libre varie peu mais les taux d'eau liée indiquent une baisse notable. Sous l'effet de l'opothérapie post-hypophysaire, la charge aqueuse des cellules redevient normale, voir excessive, l'eau libre varie peu, mais le chiffre d'eau liée revient à la normale. Ces faits semblent indiquer une intervention autre que celle des facteurs osmotiques dans le mécanisme d'action de l'hormone post-hypophysaire; celle-ci paraît agir sur les éléments cellulaires eux-mêmes et être indispensable à la fixation de l'eau par les cellules. D'ailleurs, en cas de traitement du diabète insipide par les diurétiques mercuriels, la charge en eau des cellules se fait au profit de l'eau libre, relevant de phénomènes osmotiques: l'eau liée reste basse dans ces conditions (L. RIMBAUD et collaborateurs).

A l'opposé, au cours des états d'oligurie à l'origine desquels est admis un hyperfonctionnement post-hypophysaire on note une surcharge aqueuse globulaire avec augmentation élective de l'eau liée.

Ainsi peuvent également s'expliquer les accidents œdémateux signalés par LESNE, LIEVRE et BOQUIEN au cours du traitement hormonal du diabète insipide.

d) *Glandes génitales.*

L'action hydratante des œstrogènes, expérimentalement démontrée par THORN, s'observe en clinique, dans des circonstances diverses: les variations pondérales et volumétriques communément observées au cours du cycle menstruel (ALBEAUX-FERNET, SWEENEY, OKEY) objectivent la rétention aqueuse qui précède les règles. De véritables œdèmes menstruels peuvent parfois se constituer (THOMAS, VIGNES, CACHERA). Pendant la grossesse de semblables accidents sont également parfois notés et les néphropathies gravidiques avec éclampsie en sont une expression très grave.

Enfin, l'utilisation thérapeutique des œstrogènes peut s'accompagner de migrations aqueuses cliniquement décelables.

Par des déterminations volumétriques précises, CACHERA a observé au cours du cycle menstruel spontané, une notable augmentation des liquides extracellulaires à la phase qui précède les règles. L'administration massive de folliculine paraît au contraire à l'origine d'une inflation hydrique intracellulaire (CACHERA et SCHERRER).

Dans ces mêmes circonstances, les variations de l'eau globulaire sont significatives.

Pendant la période prémenstruelle les index d'eau globulaire, bien que demeurant inscrits dans les limites physiologiques, sont nettement modifiés. L'hydratation totale est toujours plus élevée; les chiffres d'eau libre, plus bas qu'ils ne le sont après les règles, indiquent une légère exode d'eau cellulaire, la hausse de l'eau liée aux protéines est enfin le fait le plus important.

Ces mêmes fluctuations se retrouvent, plus marquées, dans les cas où la période qui précède les règles est troublée par des manifestations habituellement rapportées à l'hyperfolliculinie.

Cette fixation anormale d'eau par les protéines cellulaires joue certainement un rôle important au cours des troubles ou accidents de la période prémenstruelle; ils interviennent également sans doute, dans le déterminisme de la recrudescence des troubles fonctionnels au voisinage des règles chez les cardiaques (LENEGRE et COBLENTZ).

Il est vraisemblable que les modifications du transit aqueux observées par LEVY-SOLAL au cours de la grossesse, relèvent du même processus. Chez des gestantes atteintes de néphropathies avec éclampsie, il existe une surcharge aqueuse des hématies avec fixation excessive d'eau liée aux protéines (ABOUDARAM).

L'utilisation thérapeutique de la folliculine ou des œstrogènes de synthèse fournit la preuve presque expérimentale de leur action sur l'équilibre hydrique. Chez une série de

malades ainsi traités et présentant des œdèmes, s'observe une hydratation anormale des cellules sanguines avec fixation exagérée d'eau. Après interruption du traitement, les index d'eau globulaire rejoignent des valeurs normales.

e) *Pancréas.*

Le rôle de l'insuline dans le métabolisme de l'eau donne lieu à des interprétations contradictoires. L'existence d'œdèmes insuliniques (BLUM) atteste de sa réalité. L'état de dilution du sang en ces circonstances a fait l'objet d'appréciations diverses. En fait, aucune détermination volumétrique des liquides extracellulaires n'a été faite dans de tels cas, du moins à notre connaissance. Si à la suite des travaux de YANNET, le rôle de l'insuline dans la fixation tissulaire de l'eau apparaît probable, le mécanisme qui détermine cette fixation reste obscur. Au cours de comas insuliniques provoqués, on met en évidence des fluctuations de l'eau globulaire assez précises: la charge hydrique des hématies s'accroît sous l'effet de l'insuline; la fraction d'eau libre varie peu, mais le taux d'eau liée aux protéines globulaires augmente considérablement.

f) *Obésités endocriniennes.*

Au cours des obésités endocriniennes féminines certains indices cliniques, l'exploration du transit aqueux, permettent de suspecter une rétention hydrique. La mesure volumétrique des liquides extracellulaires (ODIER et MACH, CACHERA, LAMOTTE et DUBRISAY) montre que l'excès de poids ne provient pas d'une augmentation d'eau dans les espaces extracellulaires.

Il existe dans ces états, une légère augmentation de la teneur en eau des cellules sanguines; aucun processus osmotique ne paraît intervenir dans son déterminisme, car l'eau libre est toujours normale; la hausse nette du taux d'eau liée traduit au contraire une fixation aqueuse anormale par les protéines cellulaires.

Ainsi, s'explique les heureux effets de l'extrait thyroïdien parfois appliqué à de tels états.

Cependant, il convient de ne pas perdre de vue le rôle des modifications lipidiques associées. Le coefficient lipocytyque ne saurait être négligé.

2° TROUBLES

DU FONCTIONNEMENT HÉPATIQUE

La part des troubles de l'élimination aqueuse s'est chaque jour révélée plus importante au cours des quinze dernières années. Groupant les premiers résultats acquis, A. VARAY a donné, en 1937, une revue d'ensemble de ce problème, mettant en évidence le rôle essentiel de la fonction noble du parenchyme hépatique dans les œdèmes des hépatiques.

La physiopathologie du déséquilibre hydrique demeure imparfaitement connue. Il existe, au cours des hépatites hydropigènes, une inflation liquidienne interstitielle (CACHERA-DARNIS) qui disparaît avec les œdèmes.

Le facteur cellulaire est souvent négligé. La répartition aqueuse dans les hématies en cas de vice du fonctionnement hépatique est l'objet de variations concordantes. La charge aqueuse globale des cellules est augmentée; la fraction d'eau soumise aux échanges osmotiques est diminuée indiquant un transfert vers les espaces lacunaires. L'eau liée aux protéines globulaires est très augmentée. Ainsi pourraient s'expliquer l'insuffisance de diurèse et l'opsiurie au cours d'états où le fonctionnement rénal n'est habituellement pas altéré.

B) SYNDROMES

AVEC MODIFICATIONS DOMINANTES

DES ÉCHANGES HYDROCHLORURÉS

Dans ce second groupe d'états, les modifications osmotiques des liquides de l'organisme sont le point de départ des transferts aqueux.

Au cours des syndromes précédents, de semblables processus interviennent également à la faveur d'altérations fonctionnelles des organes chargés du contrôle de l'équilibre osmotique. Ce mécanisme n'apparaît toutefois pas dans ces cas comme l'élément physiopathologique essentiel.

Dans les syndromes suivants, au contraire, les anomalies des complexes hydroprotidiques cellulaires n'interviennent que de façon seconde, les déviations ioniques ayant la part initiale et prépondérante dans le déterminisme des troubles.

1° INSUFFISANCE CARDIAQUE

Des recherches effectuées au cours des dernières années est née une conception modifiée des œdèmes cardiaques. A côté du phénomène mécanique d'hyperpression veineuse, dont l'importance paraît avoir été exagérée, une part plus grande est accordée à la diminution du débit sanguin rénal (SEYMOUR), origine d'une rétention chlorurée sodique. Celle-ci entrevue dès 1905 par VAQUEZ et LAUBRY s'est trouvée confirmée par les travaux anglo-saxons récents. L'augmentation de pression osmotique qui en résulte, provoque une inflation des liquides extracellulaires par transfert d'eau des cellules vers les espaces lacunaires, destiné à rétablir l'équilibre osmotique.

Partant de ces données, certains, à la suite de SCHEMM, ont admis un processus d'exsiccose cellulaire justifiant une thérapeutique d'hydratation massive des asystoliques. C'est là, en fait, considérer le problème sous un seul de ses aspects. D'autres facteurs métaboliques généraux agissent sur l'équi-

libre cellulaire modifiant les conditions de fixation ou de libération de l'eau.

— la stase circulatoire trouble le métabolisme cellulaire en favorisant l'accumulation de produits intermédiaires anormaux. Elle agit aussi sur le parenchyme hépatique dont la fonction déficiente est responsable de perturbations du métabolisme des protides.

— les modifications ioniques elle-mêmes ne sont pas étrangères à la mise en jeu de processus hormonaux dont l'intervention a justement été mise en lumière (LAUBRY, DOUMER, MERKLEN).

En fait, si des mesures assez nombreuses (ODIER, FERRARO, SEYMOUR) ont objectivé une augmentation notable des liquides lacunaires et plasmatiques chez les asystoliques, peu de recherches ont été consacrées à l'étude de l'hydratation cellulaire chez ces malades.

L'étude de l'eau des hématies est, de ce point de vue, riche de renseignements: dans tous les cas est notée une surcharge aqueuse globulaire parallèle à une augmentation du volume globulaire moyen. Le traitement tonicardiaque ramène à la normale la teneur en eau des cellules. Les variations des deux fractions d'eau cellulaire sont très intéressantes, les chiffres d'eau libre globulaire sont en général peu modifiés parfois aux limites inférieures physiologiques. Toujours ils augmentent au cours du traitement témoignant ainsi de l'appel d'eau qu'exercent les espaces lacunaires en période d'œdèmes.

L'eau liée aux protéines globulaires est toujours élevée, parfois à des taux considérables et l'action thérapeutique se marque par un retour des chiffres à la normale.

En cas d'asystolie irréductible, l'hydratation globulaire n'est aucunement modifiée par le traitement.

Ce type particulier de rétention cellulaire d'une eau fixée, exclue des échanges osmotiques peut expliquer les échecs fréquents du traitement de SCHEMM et l'action heureuse qu'on peut obtenir des extraits thyroïdiens dans certains œdèmes cardiaques irréductibles (AUDIER).

2° NÉPHRITES ŒDÉMATEUSES

Dans les néphrites l'imperméabilité rénale au chlorure de sodium suffit à expliquer la rétention aqueuse. Cependant des modifications métaboliques lipido-protidiques peuvent intervenir (PASTEUR-VALLERY-RADOT et Cl. LAROCHE) modifiant la perméabilité capillaire et d'une façon plus générale, l'équilibre cellulaire.

L'augmentation des liquides extracellulaires est constante au cours des néphrites œdémateuses (MOLENAAR, ODIER, MAC ARTHUR). Une déflation sensible a lieu sous l'effet de l'administration de diurétiques et du régime déchloruré. C'est pour ne pas avoir tenu compte de l'hypervolémie que beaucoup d'auteurs, se référant aux chiffres de la chlorémie, ont avancé des hypothèses contradictoires (MACH). Malgré le barrage qu'offre le rein à l'élimination du Cl Na, le fait essentiel est la baisse de la pression osmotique des cristalloïdes, d'autant que dans certains cas, du fait d'apports insuffisants, le bilan chloré est négatif (LICHWITZ). Il y a bien une élévation du potassium sérique souvent notée (ELKINTON), témoin d'un transfert du cation des cellules vers les espaces lacunaires afin de rétablir l'équilibre ionique compromis, mais ce mécanisme est inconstant (TARRAIL et ELKINTON); certains bilans ont même pu indiquer un passage du potassium en sens inverse.

Au cours des néphrites œdémateuses, la mesure de l'eau globulaire indique l'absence de surcharge hydrique cellulaire; les chiffres d'eau totale s'inscrivent dans les limites des variations physiologiques. L'eau libre est très fortement augmentée tandis que les chiffres d'eau liée aux protéines sont franchement bas.

Il n'en est plus de même en cas d'un déséquilibre lipido-protidique survenant secondairement. Dans ces conditions s'observe une nette augmentation de l'eau liée cellulaire, justifiant la moindre réductibilité des œdèmes par les thérapeutiques classiques.

3° ACIDOSE DIABÉTIQUE

Les importantes perturbations osmotiques qui résultent de l'état d'acidose au cours du coma diabétique aboutissent à une déshydratation très sévère.

Il se produit en effet une déperdition d'électrolytes importante et rapide dont ATCHLEY et LOEB ont donné la démonstration expérimentale. Cette perte porte avant tout sur les ions Cl, Na et K. Associée à la polyurie non compensée du début du coma, elle est responsable d'une déflation globale des divers secteurs liquidiens.

La perte de l'eau intracellulaire et du potassium résulte à la fois de l'acidose qui réduit les équivalences basiques des anions cellulaires et « d'un ajustement du liquide intracellulaire à la pression osmotique du liquide extracellulaire qui a perdu ses électrolytes ». Étudiant la structure chimique des hématies en ces circonstances GUEST et RAPPORT ont confirmé la chute de K qui se corrige parallèlement à l'amélioration des autres signes.

Selon une étude récente de PLATTNER et MACH il semblerait qu'en cours de traitement, c'est d'abord l'eau extracellulaire qui est retenu avec Na et Cl puis « par plus petites doses et s'échelonnant sur quatre jours l'eau intracellulaire est récupérée avec son électrolyte, le potassium ».

Ces diverses notions sont importantes en pratique :

Ainsi s'expliquent les accidents graves et en particulier le collapsus cardiovasculaire observés au cours de comas acidotiques traités, alors que l'équilibre glycémique paraît rétabli. De même s'éclaire le mécanisme des paralysies par hypokaliémie récemment signalées (HOLLER, NICHOLSON FRENKEL).

Il convient de tenir compte de ces déviations ioniques dans la thérapeutique afin de ne pas voir se greffer sur l'état initial un syndrome nouveau et autonome. C'est dire la nécessité aujourd'hui classique d'associer à l'insulinothérapie une large réhydratation avec rechloruration.

C) SYNDROMES

AVEC MODIFICATIONS DOMINANTES
DES COMPLEXES HYDROLIPIDIQUES

Les combinaisons avec les molécules protéiques ne sont pas les seules où entrent l'eau. Des complexes hydrolipidiques existent également.

Depuis longtemps MAYER, SCHAEFFER et TERRICINE ont noté que l'hydrophilie cellulaire est liée à la valeur du coefficient lipocytiqne (rapport cholestérol-acide-gras). Les anomalies du métabolisme lipidique ont également leur place dans la production d'états d'hydratation pathologique. Récemment MARTIN et ses collaborateurs soulignaient ce point de vue à propos des obésités. Nous avons écarté de notre étude cet aspect du problème mais il ne saurait être tenu pour négligeable.

V. — SYNDROMES COMPLEXES

Il est certaines circonstances cliniques où les perturbations hydriques résultent de l'intrication de divers processus sans qu'un d'entre eux paraisse prépondérant : apports, éliminations, régulations endocriniennes et cardiorénale sont tour à tour ou simultanément intéressés.

Parmi ces circonstances deux sont spécialement importantes : ce sont d'une part celles qui résultent d'une agression morbide brutale, telles qu'états post-opératoires, ou états infectieux et d'autre part les états de dénutrition sévère.

1° - ETATS POST-OPÉRATOIRES

Le bouleversement des mouvements hydriques, conséquence de tout acte chirurgical, atteint son maximum au cours du choc opératoire.

Il résulte de divers facteurs associés :

— les apports sont diminués pendant la période opératoire,

— les besoins d'eau sont au contraire nettement accrus ; selon des bilans hydriques effectués par SOUPAULT chez des opérés ils se chiffrent à 3 l. 500 de liquides par jour.

Les pertes aqueuses sont en effet importantes dans ces conditions. L'hémorragie qu'on ne peut minimiser, le suintement post-opératoire de la plaie, s'ajoutent à une déperdition excessive par la peau et par évaporation pulmonaire;

— des troubles de régulation interviennent enfin, le fonctionnement rénal altéré (LASHMET et NEWBURGH) exige plus d'eau pour assurer l'élimination des déchets; la défaillance circulatoire périphérique, les déviations hormonales, en particulier surrénales, dont à la suite de SELYE on a montré l'importance, sont autant de facteurs qui compromettent l'équilibre hydrique. Il est probable que l'action toxique d'anesthésies prolongées et l'administration d'hypnotiques ne sont pas étrangères au déterminisme de telles perturbations.

Les mouvements internes de l'eau qui en résultent sont imparfaitement connus.

Un fait est certain : la réduction considérable du volume de la masse sanguine (LAMBRET) due à la perte d'eau vers l'extérieur et à un processus d'extravasation interne (plasmatexodie) à la faveur d'un excès de perméabilité capillaire.

L'inflation des liquides interstitiels qui en résulte a été vérifiée par les mesures volumétriques de SOUPAULT, CACHERA et Mlle WINIK et de STEWART et ROURKE.

Les avis sont partagés en ce qui concerne les liquides cellulaires; selon les auteurs précédents le compartiment cellulaire supporte les effets de la déperdition aqueuse. Pour d'autres (ARCHIBALD et LEAN) il y aurait au contraire transfert d'eau dans les éléments cellulaires.

L'étude de l'eau des hématies est intéressante de ce point de vue : immédiatement après l'acte opératoire la teneur aqueuse des globules est sensiblement augmentée. L'hydratation massive per-opératoire intervient peut-être dans cette surcharge. Les index d'eau globulaire sont eux-mêmes l'objet de variations nettes : la teneur en eau liée aux protéines s'effondre. Il y a donc dans les suites opératoires une libération excessive d'eau cellulaire qui devient ainsi acces-

sible aux échanges osmotiques. Ces perturbations ne se corrigent que lentement, en plusieurs jours voire plusieurs semaines.

Un processus d'insuffisance surrénale peut, à juste titre, être incriminé à l'origine de cette libération d'eau, une déviation de même sens est observée dans les hématies au cours de la maladie d'ADDISON: d'autre part, de nombreux documents récents tendent à prouver une déficience surrénalienne dans le choc opératoire (SELYE, LAMBRET). Ainsi se comprend en partie, l'action heureuse des extraits corticossurrénaux chez les opérés.

2° ETATS INFECTIEUX

La rétention aqueuse qui accompagne toute maladie infectieuse aiguë est classique; la débâcle polyurique de la défervescence en est un témoin précis.

Déjà ACHARD insistait sur ces faits : le pneumonique, chez qui ces phénomènes sont très marqués, ne change pas de poids pendant toute la durée de sa maladie, c'est dire que les tissus perdus chaque jour (100 à 200 gr. selon SUNDERMANN) sont remplacés par de l'eau.

Cette pléthore aqueuse est en partie responsable de l'hypochlorémie communément admise, à l'origine de laquelle on n'admet plus guère une hypothétique chloropexie tissulaire. Toutefois, il y a lieu de tenir compte également d'une perturbation du métabolisme chloré liée à une déperdition de Cl par les sueurs et à une excrétion rénale excessive de cet ion pendant les premiers jours (GRUNWALD).

En fait, les modifications observées ne peuvent faire l'objet d'une interprétation univoque, le retentissement hépatorénal et neuroendocrinien (REILLY) de toute infection intervient également.

Au cours de tels états l'eau totale des hématies est toujours augmentée avec une hausse nette de l'eau liée aux protéines tandis que la fraction d'eau libre est peu modifiée. Ces anomalies se corrigent en fin d'évolution.

3° - ETATS DE DÉNUTRITION

La fréquence des œdèmes au cours de syndromes carentiels traduit l'importance des perturbations hydriques qu'ils entraînent.

Indépendamment des conditions étiologiques métaboliques et endocriniennes, la physiopathologie de ces troubles n'est pas simple.

Un seul élément constant favorise l'œdème; la baisse de la pression oncotique du sérum.

Sur ce terrain interviennent des facteurs seconds qui favorisent la transsudation aqueuse. « Au cours des dénutritions sévères ce sont des poussées vasomotrices, survenant sur des capillaires lésés. En cas de déficit plus léger c'est un déficit circulatoire momentané précédé d'une augmentation de la masse sanguine et cédant au repos » (M. LAMY, M. LAMOTTE et S. LAMOTTE-BARRILLON).

Même sans œdèmes cliniquement évidents, les déterminations volumétriques objectivent l'inflation hydrique extracellulaire et permettent d'apprécier la guérison (CACHERA et BARBIER). LAMY insiste sur les variations brusques de la masse sanguine attestant l'origine plasmatique, au moins partielle, de cette inflation.

Au cours d'états cachectiques avec œdèmes les hématies ont une teneur aqueuse excessive-avec hausse de l'eau liée par fixation anormale aux protéines globulaires.

Au terme de cette étude il convient de donner un schéma d'ensemble des migrations aqueuses dans l'organisme humain. Celles-ci résultent tantôt de transferts hydriques par circulation simple de l'eau mobile, tantôt d'échanges entre cette dernière et l'eau fixée.

I. — CIRCULATION

Les transferts dont l'eau mobile est l'objet s'effectuent entre les divers compartiments vasculaire, lacunaire et cellulaire. Ils dépendent de processus hydrostatiques et osmotiques, les mouvements de l'eau dans ces conditions étant étroitement liés à ceux des électrolytes. C'est dire que la régulation de telles migrations hydriques dépend directement des organes qui contrôlent l'équilibre hydrostatique et l'équilibre ionique : le cœur et le rein sont les éléments essentiels de cette régulation.

Le système endocrinien et le foie interviennent de façon indirecte par leur action sur la perméabilité capillaire et sur les protéines plasmatiques.

A l'état normal la circulation de l'eau mobile est très active. La nécessité de maintenir une isotonicité que les conditions métaboliques modifient sans cesse, explique les migrations aqueuses constantes entre les divers secteurs.

A l'état pathologique les migrations anormales de l'eau mobile s'observent dans plusieurs conditions : troubles des apports ou des éliminations, déficience du contrôle de l'équilibre électrolytique, insuffisance de l'équilibre hydrostatique.

Toute altération d'un élément de contrôle immédiat du circuit de l'eau mobile (tube digestif, peau, rein, cœur, paroi capillaire) réalise ces conditions. Il en est de même en cas d'anomalies de régulation de ces facteurs par dysfonctionnement endocrinien ou hépatique.

Les états qui en résultent, comportent une déperdition ou une surcharge globale de l'eau mobile, la répartition entre les divers compartiments pouvant elle-même être troublée.

1) *Les états d'hyperhydratation* affectent surtout les espaces extracellulaires et ont l'œdème pour expression majeure. Nous ne revenons pas sur les caractéristiques bien connues de ces états.

2) *Parmi les états de déshydratation* il convient de retenir trois types nettement individualisés par MACH :

— la déshydratation globale par manque d'eau intéressant également les trois secteurs de l'eau mobile;

— la déshydratation par manque de sel entièrement supportée par les liquides extracellulaires : telle qu'on l'observe à l'occasion des déchlorurations, vomissements en particulier.

Cette déshydratation est mal supportée du fait de la déficience circulatoire par réduction du volume sanguin.

— la déshydratation cellulaire est moins bien connue, elle s'observe en cas d'augmentation de la concentration des milieux extracellulaires en électrolytes. Il convient de remarquer que la déperdition affecte dans ces cas l'eau mobile du compartiment cellulaire. Les variations de l'eau fixée sont totalement indépendantes de celles de l'eau mobile. Ainsi en certaines circonstances l'« exsiccose cellulaire » communément admise, correspond en fait à un déplacement d'eau libre cellulaire, l'eau fixée pouvant demeurer inchangée ou même augmenter (insuffisance cardiaque).

Ce type particulier initialement mieux toléré que la déshydratation extracellulaire est cependant un élément de gravité car c'est grâce à l'eau libre des cellules que s'opèrent les phénomènes enzymatiques conditions de la vie des tissus.

L'individualisation de ces divers types d'états a largement bénéficié des procédés d'estimation volumétrique utilisés depuis quelques années. Toutefois l'application de ces méthodes n'est pas possible en pratique médicale courante. Aussi convient-il d'avoir recours à la détermination de certaines constantes sanguines qui sont le reflet des modifications volumétriques.

Deux d'entre elles suivent étroitement les variations des liquides extracellulaires. Ce sont le taux de l'hématocrite, le chiffre de densité du plasma dont l'augmentation traduit une baisse des liquides extracellulaires et la diminution exprime le phénomène inverse.

Les constantes sanguines dont les variations témoignent des modifications de l'eau mobile intracellulaire sont moins bien précisées. Toutefois selon des analyses expérimentales récentes de HAMBURGER et MATHE il convient d'en retenir deux : le point cryoscopique et la résistivité électrique dont la détermination simple et rapide a une grande valeur.

Les chiffres normaux sont :

point cryoscopique — 0,56

résistivité électrique 75 ω

En particulier toute élévation du point cryoscopique associée à une baisse de la résistivité traduirait une exsiccose cellulaire.

Ces données n'ont pas qu'un intérêt théorique; elles comportent parfois des sanctions thérapeutiques impérieuses: réduction ou apports massifs d'eau et de sel en cas de variations des liquides extracellulaires; administrations aqueuses forcées dans certains cas de déshydratation cellulaire par perte d'eau mobile alors qu'à l'examen de la seule chlorémie on serait tenté de croire à une carence chlorée simple.

II. — FIXATION - LIBÉRATION

Les migrations aqueuses qui résultent d'une fixation ou d'une libération d'eau par les constituants des cytoplasmes cellulaires sont à l'état normal bien moins amples que les précédentes. L'eau combinée aux molécules cellulaires représente en effet une sorte de volant régulateur sous contrôle endocrinien. Toutefois les variations de l'eau liée que nous avons notées au cours du cycle menstruel traduisent l'existence de ces migrations indépendantes de toute circonstance anormale.

La régulation des transferts hydriques entre eau mobile et eau fixée est assurée par les glandes endocrines en liaison intime avec le foie dont le rôle prépondérant dans le métabolisme des protides cellulaires paraît essentiel.

De ce point de vue le système hypophyse, surrénales, pancréas contrôle la fixation aqueuse tandis que le corps thyroïde règle les processus de libération. D'un équilibre hormonal dépend l'intégrité de l'eau fixée.

A l'état pathologique, des migrations aqueuses importantes dépendent d'une libération ou d'une fixation excessive d'eau par les cytoplasmes cellulaires. Elles sont particulièrement marquées au cours des affections du foie ou des glandes endocrines; mais un dysfonctionnement secondaire de ces organes sans altération initiale peut résulter du trouble lié aux variations de l'eau mobile et entraîner à son tour des transferts entre cette dernière et l'eau fixée.

Enfin, certaines conditions métaboliques locales résultant d'une accumulation de déchets dans les cellules sont également susceptibles de modifier la part d'eau attachée aux molécules constitutives des cytoplasmes.

La gravité de ce second type de migrations aqueuses en des circonstances pathologiques ne saurait étonner : elles répondent en effet à des processus métaboliques intimes non immédiatement réversibles.

Bien qu'il n'y ait pas identité absolue entre globules rouges et autres corps cellulaires, la méthode de CRISTOL-BENEZECH permet d'apprécier indirectement l'ampleur des transferts entre l'eau mobile et l'eau fixée aux cytoplasmes cellulaires.

Nous espérons avoir montré dans ce travail l'importance de ces phénomènes jusqu'alors méconnue.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

L'ampleur du sujet traité ne nous permet pas de donner ici une bibliographie complète. Nous ne faisons état que des principaux travaux consacrés au métabolisme hydrique et des publications que nous avons personnellement consultées.

— A —

- ABBOTT (W. E.). — A review of the present concepts on fluid balance *Amer. J. Méd. Sc.* 211 fév. 1946, pp. 232-239.
- ABGUDARAM (P.). — Eau libre et eau liée du sang dans les œdèmes et les anémies. Thèse Méd. Montpellier 1948.
- ACHARD (Ch.). — Troubles des échanges nutritifs, *Masson et Cie*, éd. Paris 1926.
- ALAJOUANINE et THUREL (P.). — Données cliniques, expérimentales et thérapeutiques sur la soif et la polyurie du diabète insipide, *Revue Neuro.* 78-9-10 (1946) pp. 475-486.
- ALBEAUX-FERNET (M.) et PINEL (J.). — La polydypsie symptôme fréquent en hormonologie gynécologique. *Sem. Hôp. Paris* 22A, 31 (août 1946) pp. 1494-1499.
- ALBEAUX-FERNET (M.). — Les obésités endocriniennes féminines. *Sem. Hôp. Paris* 24A, 2 (14 janv. 1947), pp. 63-69.
- ALBEAUX-FERNET (M.). — L'hydrolipopexie. *Sem. Hôp. Paris*. N° 17 (1945).
- ALBEAUX-FERNET (M.) et CHABOT (J.). — Application de la physiopathologie moderne de la corticosurrénale à l'étude d'un cas de maladie d'Addison. *Sem. Hôp. Paris* 25A, 50 (6 juill. 1949) p. 2160.
- AMADO (J.-H.). — Acquisitions récentes sur la maladie d'Addison. *Paris Méd.* 37-37 (13 sept. 1947).

AMBARD (L.). — Modifications de la constitution chimique des globules rouges dans les anémies, *Soc. Méd. Hôp. Paris* 29, (mai 1942).

ATKINSON et IVY. — Menstrual edema, *J.A.M.A.* 106-515 (1936).

AUDIER (M.). — La thérapeutique des œdèmes cardiaques invétérés par l'association diurétique mercuriel-extrait thyroïdien. *Presse méd.* 6, (25 janvier 1947) pp. 61-62.

AUQUIER (L.). — Métabolisme du potassium, *Sem. Hôp. Paris* 2 (janvier 1950).

AZERAD (E.) et BERTHAUX. — Critique de l'obésité par rétention d'eau, *Presse méd.* 57-9 (fév. 1949) pp. 122-123.

— B —

BARON (A.). — L'indice de chloruration, *Sem. Hôp. Paris* 25A n° 16 (28 fév. 1949).

BELLET, NADLER, GAZES et LANNING. — Effets du vomissement provoqué par l'obstruction intestinale sur la teneur du sérum en potassium, *Am. J. Med.* New-York 6-6 (juin 1949) pp. 712-724.

BENEZECH (C.). — Contribution à l'étude des échanges et des équilibres globuloplasmatiques envisagés du point de vue physicochimique. Thèse sciences Montpellier 1946.

BERNARDBEIG et SENDRAIL. — Action de la thyroïdectomie sur l'hydropathie tissulaire, *C. R. Soc. Biol.* 25-2-1928 - 98-578.

BERNARD (Claude). — Leçons sur les propriétés physiologiques et les altérations pathologiques des liquides de l'organisme. 2-371 *Baillière éd.* Paris 1859.

BERRY (R.-L.), IGB (U.) et CAMPBELL (K. N.). — Métabolisme du potassium immédiatement après une opération, *Arch. Surg.* U.S.A. oct. 1948-57 470-478.

BEYER (P.). — Le volume sanguin au cours de la dyspepsie grave et du choléra infantile, *Arch. Fse Péd.* 5-5 1948, 478-486.

BICKEL (G.). — Conceptions nouvelles de la pathogénie et du traitement de l'insuffisance cardiaque congestive, *Arch. Mal. Cœur* 42-4 (avril 1949) pp. 389-404.

BINET (L.). — Hémorragie, Choc, Asphyxie, Vol. *Masson et Cie éd.* Paris 1941.

BINET (L.) et MARQUIS. — Etude expérimentale sur les effets d'un régime déchloruré, *Presse Méd.* n° 10 (14 fév. 1948).

BLUM (L.) et VAN CAULAERT (C.). — Le rôle du sel dans les néphrites, 1 vol, *Masson et Cie éd.* Paris 1931.

BOEKELMAN (A.-J.). — La glande thyroïde régulatrice du potassium, *Presse Méd.* 3 (10 janv. 1948) pp. 23-26.

- BOULANGER (P.). — Le sodium et le potassium dans l'organisme animal. Exposés annuels de Biochimie Médicale. 6^e série 1946, pp. 119-173.
- BOULIN (R.), URHY (P.), NEVEU (F.) et CANIVET (J.). — Variations de quelques substances minérales au cours du diabète et de l'acidose diabétique. *Presse Méd.* n° 70, (5 nov. 1949), pp. 1025-1026.
- BRADISH (R. F.), EVERHARDT (M. W.) et CORD (W. M.). — Quelques aspects physiologiques de l'emploi d'eau de mer contre la déshydratation. *J. A. M. A.* 1942. 120. 683-685.
- BROCH (O. J.). — Studies on the regulation of the serum electrolytes. *Acta Med. Scandinavica* 1945. supp. 156. 180 pages.
- BROD (J.) et FEJFAR (Z.). — Origines des troubles du métabolisme hydrique chez les cardiaques. Journées Méd. Franco-Tchèques. Prague. Juillet 1949. (in *J. Méd.* Lyon 717. 20 nov. 1949, p. 894).
- BRIGGS et FOWELL. — Facteurs rénaux et circulatoires dans la formation des œdèmes cardiaques. *J. Clin. Invest.* 27. 810. (1948).
- BRADLEY (S. E.) et BLAKE (W. P.). — Pathogénie de l'insuffisance rénale au cours de l'asystolie. *Am. J. Med.* New-York. 6-4 (avril 1949), pp. 470-480.
- BRULE (M.). — Troubles du métabolisme du sodium et du potassium dans les dysenteries bacillaires graves. *Soc. Méd. Hôp.* Paris 561-1940.
- BRULL (L.) et DE BECK (M.-J.). — Métabolisme azoté, calorique et hydrique au cours de la dénutrition azotée. *C.R. Soc. Biol.* 1944. 1037.
- BRULL (L.). — L'œdème des évacués de 1940. *Acta. Clin. Belgica.* 1946. 6-3 268-270.

C

- CACHERA (R.) et BARBIER (P.). — L'épreuve jumelée au rhodanate de potassium et au bleu de Chicago. *Paris Méd.* 32-29 (janv. 1942).
- CACHERA (R.) et BARBIER (P.). — La notion du volume globulaire total. *Paris Méd.* (10 août 1945), p. 101.
- CACHERA (R.). — La répartition et les migrations de l'eau dans l'organisme. *Presse Méd.* n° 20-21. 4-7 mars 1942.
- CACHERA (R.), LAMOTTE (M.), DARNIS (F.) et RAYNAUD (J.). — Le volume des liquides extracellulaires dans l'hyperthyroïdie. *Sem. Hôp.* 25A. 39. (26 mai 1949), p. 1659.
- Action du traitement de l'hyperthyroïdie sur les liquides extracellulaires (*id*), p. 1666.

- CACHERA (R.) et LAMOTTE (M.). — Etude pathogénique des perturbations de l'équilibre hydrique dans l'hyperthyroïdie. *Sem. Hôp. Paris* 25A, 39 (26 mai 1949), p. 1672.
- CACHERA (R.) et BARBIER (P.). — Les anasarques myxœdémateuses. I. L'œdème d'origine extra-rénale. *Ann. d'Endocrino.* 7. 86-1946.
- CACHERA (R.) et GERBEAUX (J.). — Les anasarques myxœdémateuses. II. Les néphrites hydropigènes de l'hypothyroïdie. *Ann. d'Endocrino.* 7-152. 1946.
- CACHERA (R.). — Les œdèmes d'origine thyroïdienne. *Soc. Endocrino.* 27 oct. 1949. *Sem. Hôp. Paris* 22A, Novembre 1947, pp. 2476-2482.
- CACHERA (R.), BARBIER (P.) et SCHERRER (J.). — Etude volumétrique du plasma et des liquides interstitiels au cours du cycle menstruel. *Soc. Endocrino.* 25 nov. 1943.
- CACHERA (R.), LAMOTTE (M.) et DUBRISAY (J.). — Etude biologique de l'hydratation extracellulaire chez des obèses. *Soc. Endocrino.* 27 janv. 1949.
- CACHERA (R.), LAMOTTE (M.) et DUBRISAY (J.). — Contribution à l'étude de l'hydratation dans l'obésité. *Presse Méd.* n° 5 (25 janv. 1950), 65-67.
- CACHERA (R.). — Œdèmes d'origine hormonale. *Sem. Hôp. Paris.* (7 nov. 1947).
- CACHERA (R.), ROUZAUD (M.) et COURTENAY (B.). — La mort subite dans la maladie d'Addison traitée par la désoxycortico-stérone. *Ann. d'Endocrino.* 1943. 166-180.
- CACHERA (R.) et BARBIER (P.). — Les mouvements de l'eau dans la maladie d'Addison et au cours de son traitement hormonal. *Soc. Méd. Hôp. Paris* 6 juin 1941. *Paris Méd.* 31-31-32 (10 août 1941), p. 66.
- CACHERA (R.), BARBIER (P.) et ROUZAUD (M.). — La forme œdémateuse de l'insuffisance cellulaire du foie. *Revue du Foie.* 1943 2. pp. 87-101.
- CACHERA (P.). — Les hépatites bénignes avec œdèmes. *Revue du Foie.* 1947. I. 25-41.
- CACHERA (R.) et LAMOTTE (M.). — La détermination du volume des liquides extracellulaires par la méthode au thiocyanate de sodium. *Ann. Biol. Clinique* 8-1 (janv. 1950), pp. 46-85.
- CACHERA (R.) et BARBIER (P.). — La répartition de l'eau dans l'organisme au cours des œdèmes de dénutrition. *Paris Méd.* 33-341. 1943.
- CANCE (Mc. R. A.) et WIDDOWSON. — Mineral Metabolism. *Journ. of Physio.* 101 44. 1942.
- CANON (R.). — Le volume des liquides extracellulaires dans l'obésité. *Presse Méd.* 57A. 46 (16 juillet 1949), p. 657.

- CATHALA (J.), LAPLANE (R.), VAILLE (Ch.) et DE LIGNÈRES (A.). — Sur un cas de néphrose lipoidique avec hypochlorémie. Effondrement des œdèmes après rechloration. *Sem. Hôp. Paris* 22A 24 (28 juin 1946) 1117-1119.
- CHABROL (E.), LABBE (R.), FERRAND (G.) et Mlle BERTON. — Le coma hypoglycémique des addinosiens. *Soc. Méd. Hôp. Paris*. (4 juillet 1941).
- CHABROL (E.) et COTTET (J.). — La diurèse des hépatiques. *Paris Méd.* 39-19 (21 mai 1949).
- CHABROL (E.) et BLANCHARD (P.). — L'œdème digestif. *Progrès Méd.* 26-15 juillet 1939.
- CHABROL (E.), SALLET (J.), CACHIN (M.) et TETREAU (H.). — L'anasarque sans albuminurie des diarrhées incoercibles. Importance du facteur hépatopancréatique. *Soc. Méd. Hôp. Paris*. 10 juillet 1948.
- CHABROL (E.), MAXIMIN (M.) et MAURICE (P.). — L'anasarque curable des ictériques. *Paris Méd.* 33. 13/14 (10 avril 1943), p. 89.
- CHAPMAN (C. B.) et HENSCHEL (A.). — L'effet de la diurèse hydrique sur le débit plasmatique rénal. *Science U.S.A.* 1949. 2827. 232-233.
- CHANG (H. C.). — The blood volume in hyperthyroidism. *Jour. Clin. Invest.* 10. 475-1931.
- CHAUCHARD (P.), MAZONE (H.) et LECOQ (R.). — Réflexions sur la physiopathologie des œdèmes par déséquilibre alimentaire. *Soc. Endocrino.* 28 juin 1945. 170.
- CHEVROLLE (J.). — Etude biologique de l'état toxique du nourrisson. *Sem. Hôp. Paris*, 25-89 (2 déc. 1949), 3725.
- CLARCK (J. H.) et LINDEM (M. C.). — Volume sanguin chez les malades atteints de goitre toxique. *Arch. of. Surgery Chicago* 56-5 (mai 1948), pp. 579-585.
- CLARKE (A.), LEGHORN (R. C.), FERGUSON (J.) et FOWLER (J.). — Les causes de la défaillance circulatoire dans l'insuffisance surrénale. *Jour. Clin. Invest.* Mai 1947. 26-4-359-363.
- COLLIN (R.) et STUTINSKY (F.). — Les problèmes posés par la neurohypophyse. *J. de Physiol.* 41.1 1949. 7/118.
- CONN (J. W.). — Composition électrolytique de la sueur. *Arch. of. Inter. Méd. Chicago* 83-4 (avril 1949), pp. 416-429.
- COTTET (J.). — La cure de diurèse et les mouvements de l'eau dans l'organisme. *Paris Méd.* 10. mai 1943, pp. 118-121.
- COTTET (J.). — Les troubles du métabolisme de l'eau chez les cardiaques in leçon cardiologie Ch. LAUBRY, G. Doin, éditeur, Paris 1938.
- CRANDALL (L. A.) et ANDERSON (H. W.). — Estimation de l'hydratation du corps par la quantité d'eau ingérée. *Ann. J. Dig.* I. 126. 1934.

- CREYSEL (J.) et SUÏRE (P.). — Choc traumatique. 1 vol. Masson et Cie, édit. Paris 2^e édit. 1950.
- CRISTOL (P.) et BENEZECH (C.). — L'eau libre et l'eau liée du sang. *Soc. Sc. Méd. Biol.* Montpellier. 2 mai 1947.
- CRISTOL (P.) et BENEZECH (C.). — Méthode physicochimique de la détermination de l'eau liée du sang. *Bull. Soc. Chimie Biol.* 10. 1943, p. 484.
- CRISTOL (P.) et BENEZECH (C.). — L'eau libre des hématies; sa mesure, ses variations. *Arch. Intern. Physiol.* 54-1946, p. 148.
- CRISTOL (P.) et BENEZECH (C.). — L'eau « libre » des hématies. Sa mesure, sa signification. *Gaz. Méd. France.* 21. 1^{er} novembre 1947. p. 699.
- CROOKE (A. C.), MORISS (C. J.) et BOWLER (R. G.). — Le volume plasmatique dans le choc traumatique. *Brit. Med. J.* 1944. 2. 521-522.
- CROOKE (A. C.) et MORRIS (J. O.). — Notes sur la détermination du volume plasmatique. *LANCET* 1943. 245. 373-378.
- CRUTCHFIELD. — Proportions relatives de l'excrétion rénale des ions Na et Cl chez les sujets normaux et les insuffisants cardiaques. *Am. J. of. Med.* 1948. 4/3. 461.
- CUVELIER (R.-G.). — Sur les variations de la répartition globulo-plasmatique de l'eau du sang Thèse Lille 1937. N° 20.

— D —

- D'ALTON, DARLING et SHEA. — La perte insensible d'eau dans l'insuffisance cardiaque. *Ann. J. of. Med. Sc.* 216. 516. 1948.
- DARNIS (F.). — Etude expérimentale de la perméabilité capillaire chez le sujet normal et au cours de l'insuffisance cellulaire du foie Thèse médecine Paris 1949 dactylographiée. Résumé par MOLLARET (P.) in *Presse Méd.* 42. 1^{er} juillet 1950 page 771.
- DARROW (D. C.). — Body fluid physiology. *New Engl. J. Med.* 233. 1945, pp. 91-97.
- DARROW (D. C.). — Tissus Water et Electrolyte. *Annal. Review of Physiol.* 1944.
- DEBRE (R.) et MARIE (J.). — Sur une variété de nanisme avec troubles particuliers du métabolisme de l'eau. *Acad. Médecine* 13 mai 1947.
- DECOURT (J.), VERLIAC (F.) et GORIN (R.). — Les troubles de la diurèse provoquée dans le myxoœdème. *Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp.* Paris 60-256-1944.
- DECOURT (J.). — Le rôle du corps thyroïde dans la régulation de la chlorémie. *Ann. Méd.* 44-133-1938.

- DECOURT (J.). — Réflexions sur la physiopathologie du diabète insipide. *Revue Neuro.* 78. 9-10 (1946) 475-486.
- DECOURT (J.) et BOUTTIER (D.). — Les troubles de la diurèse provoquée chez les obèses. *Soc. Endocrino.* 27 juin 1946.
- DECOURT (J.), SIBERT (W.), BLANC (J.) et DEYSSON (R.). — Syndrome hydropigène grave apparu après une greffe sous-cutanée de désoxycorticostérone chez une albuminurique non ad-dinosienne. *Soc. Méd. Hôp.* Paris 27 juin 1947.
- DECOURT (J.), GORIN (R.), CHATEAU (R.) et LOUCHART (J.). — Insuffisance surrénale et diurèse provoquée. Action des hormones surrénales. *Soc. Endocrino.* 28 juin 1945.
- DECOURT (J.) et BASTIN (R.). — Syndrome carentiel avec polyurie. Action de l'acétate de désoxycorticostérone. *Soc. Méd. Hôp.* Paris 12 juin 1942.
- DECOURT (J.) et GUILLAUMIN (C.). — Etude hamorale de huit cas de maladie d'Addison. *Presse Méd.* 49. 1941, pp. 656-660.
- DE GENNES (L.) et WALLET (M.). — Les engraissements paradoxaux par rétention d'eau. *Soc. Endocrino.* 22 mars 1945.
- DE GENNES (L.) et LAROCHE (C.). — Les mouvements de l'eau dans la maladie d'Addison. *Sem. Hôp.* Paris. 21. 7 juillet 1945. pp. 688-694.
- DELAY (J.) et CORTEEL (A.). — Sur les troubles du sommeil, de la soif et de la diurèse au cours de la menstruation. *Soc. Endocrino.* 21 janv. 1945.
- DEROT (M.), TANRET (P.) et HERVY. — Néphrite chronique œdémateuse. Action de la polyvinnylpyrrolidone sur les œdèmes. *Soc. Méd. Hôp.* Paris. 22 nov. 1946. 547-549.
- DIEULAFOY. — Maladie de Basedow avec œdème considérable des membres inférieurs. *Gaz. Méd. Paris.* 13 juillet 1889.
- DONZELOT (E.), JUSTIN-BESANÇON (L.), CACHERA (R.) et BARBIER (P.). — Effets cliniques et biologiques de l'acétate de désoxycorticostérone dans un cas de maladie d'Addison. *Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp.* 57. 492, 1941.
- DONZELOT (E.), KAUFMANN (H.) et DE MANDE (Z.). — Résultats de l'électrophorèse dans les affections cardiovasculaires. *Presse Méd.* 49 (30 juillet 1949), 701-703.
- DOUMER (E.) et MERKLEN (P.). — Le rôle des facteurs d'ordre fonctionnel dans l'insuffisance cardiaque. *Soc. Franç. Cardiol.* 20 juin 1948.
- DOUMER (E.). — Les causes et le mécanisme des œdèmes des cardiaques, in *Leçons cardiologie de Broussais* (LAUBRY). G. DOIN 1936. 263-276.
- DOXIADIS et GAIRDNER. — Evaluation du volume liquide extracellulaire par la méthode au thiocyanate chez l'enfant et l'adulte. *Clinical Science* (and HEART) Londres 6.404 (1948) pp. 257-268.

DUFOURMONTEL (C.). — La nutrition du malade chirurgical. *Journal de Chirurgie* 646 1948, 252-280.

DUVOIR (P.), POUMEAU-DELILLE (R.), DURUPT (A.) et HADENGUE. — Œdèmes par carence alimentaire avec perturbation pluri-glandulaire. Efficacité du traitement thyroïdien. *Soc. Méd. Hôp.* Paris 29 mai 1942.

E

EFSKIND (L.). — L'œdème chez les opérés. *Acta Chir. Scand.* 1945. 42. 5. 419-450.

ESER (S.) et TUZUNKAM (P.). — Le foie et l'hormone antidiurétique. *Annales Endocrino.* 2. 2. 1950, pp. 124-130.

F

FANCONI (G.). — Sur les troubles du métabolisme de l'eau, du chlorure de sodium et de l'albumine plasmatique. *Schweiz Méd. Wschr.* 1946. 76-35-791-797 et 36, 829-835.

FARNSWORTH (E. D.). — Répartition électrolytique chez des malades atteints d'œdèmes d'origines diverses. *Am. J. of. Medic.* New-York H. 3. (mars 1948), pp. 338-342.

FAUVERT (R.) et LOVERDO (A.). — Etude des mouvements du sodium dans l'organisme humain au moyen du sodium radioactif Na24). 1^{er} Congrès Intern. Méd. Interne, Paris sept. 1950.

FERRARD (L.-H.), FRIEDMANN (M.-M.) et MORELLI (H.-E.). — Liquide extracellulaire dans l'œdème et l'ascite d'origine cardiaque. *Arch. of. Int. Med.* Chicago. 83.3 (mars 1949), pages 292-298.

FEYEL (P.) et VARANGOT (J.). — Les perturbations de l'excrétion urinaire dans les suites opératoires. Hypothèse sur le rôle du cortex surrénal. *Ann. Endocrino.* 1942. 40.

FIESSINGER (N.). — La traversée digestive de l'eau. Rapport Congrès de la Diurèse. Vittel mai 1939, pp. 223-229.

FIESSINGER (N.), GADJOS (A.) et PANAYATOPOULOS (E.). — Contribution à l'étude de la diurèse digestive. *Ann. Méd.* 41-5 (mai 1937), pp. 345-378.

FIESSINGER (N.), GADJOS (A.) et PANAYATOPÓULOS (E.). — Le facteur hépatique dans la traversée de l'eau. *J. Physio. et Patho. Générale* 36. I. (mars 1938).

- FIESSINGER (N.), WELTI (J. J.), GADJOS (A.) et BARDOS (J.). — L'équilibre ionique chlore et sodium dans certaines crises polyuriques. *Ann. Méd.* 2-2 1939, 95.
- FLIEDERBAUM. — Recherches sur la quantité d'eau circulant dans le plasma sanguin. *Arch. Mal. Cœur.* 32. n° 9/10 1939, page 893.
- FRIEDLANDER (M.), LASHEY et SILBERT (S.). — Effets de substances œstrogènes sur le volume du sang. *Endocr.* 20-329-1936.

— G —

- GAMBLE (J.-L.). — Le liquide extracellulaire : constitution chimique, physiologique et pathologie. *Doin et Cie*, 1 vol. (1948).
- GIBSON (J. B.). — The Clinical significance of the blood volume. *Annals of. Int. Med.* 14. 1941. 2014.
- GIBSON (J. C.) et HARRIS (A. W.). — Clinical Studies of the blood volume hyperthyroidism and myxœdema. *Jour. Clin. Inv.* 18.59. 1939.
- GILBERT-DREYFUS. — L'obésité paradoxale syndrome psychosomatique. *Presse Méd.* 20. 3 avril 1948, pp. 249-250.
- GILBERT-DREYFUS. — Les obésités spongieuses. *Sem. Hôp. Paris.* 23A. 14 oct. 1947, pp. 2327-2329.
- GIRAUD (G.), LATOUR (H.) et LÉVY (A.). — Variations de l'eau totale, de l'eau libre et de l'eau liée aux protéines globulaires au cours de divers états pathologiques. *Presse Méd.* 1950. 58. 55. (9 sept. 1950), pp. 949-950.
- GIRAUD (G.), LATOUR (H.) et LÉVY (A.). — Les variations de l'eau liée aux protéines des hématies; sa signification clinique, en particulier dans les syndromes anémiques. *Gaz. Hôp.* 123A, n° 48 (2 déc. 1950), p. 617.
- GIRAUD (G.). — Les fluctuations de la charge des hématies en eau libre, en eau liée au cours de divers syndromes et leur portée clinique (avec le concours technique de LATOUR (H.) et LÉVY (A.). Conférence III^e Congrès International de Médecine. Ostende 27 août 1950.
- GIRAUD (G.), LATOUR (H.) et LÉVY (A.). — L'eau liée aux protéines globulaires au cours des syndromes addisoniens. *Acad. Sc. et Lettres Montpellier* (6 fév. 1950).
- GIRAUD (G.), LATOUR (H.) et LÉVY (A.). — Aspects biologiques et cliniques de la circulation, de la fixation et de la libération de l'eau chez l'homme. IV^e Journées Pathol. comparée Langue Française. Vittel. (16-18 juin 1950).

- GIRAUD (G.), LATOUR (H.) et LÉVY (A.). — Variations confrontées de la masse du cœur et de la répartition respective de l'eau libre et de l'eau liée aux protéines globulaires chez les addisoniens traités par l'acétate de désoxycorticostérone et par l'extrait thyroïdien. *Soc. Cardiol.* 18 déc 1949. *Arch. Mal. Cœur* 7-1950.
- GIRAUD (G.), LATOUR (H.) et LÉVY (A.). — Conduite du traitement hormonal de la maladie d'Addison. Contrôle du métabolisme hydrique. *Progrès Méd.* 10 juin 1950.
- GIRAUD (G.), LATOUR (H.), LÉVY (A.) et ABOUDARAM (P.). — L'eau des hématies au cours des affections thyroïdiennes. Comm. au Congrès français Méd. XXVII^e session Genève 1949, pages 152-160.
- GIRAUD (G.), LATOUR (H.), LÉVY (A.) et ABOUDARAM (P.). — La rétention de l'eau liée aux protéines globulaires chez les addisoniens avant et pendant le traitement par l'acétate de désoxycorticostérone chez les obèses et les myxœdémateux. *Soc. Méd. Hôp.* Paris oct. 1949.
- GIRAUD (G.), MAS (P.), BOYER (F.), LATOUR (H.) et LABAUGE (R.). — Variations conjointes du volume cardiaque et de la rétention de l'eau et du sel chez une addisonienne traitée par l'acétate de désoxycorticostérone. Action favorable de l'extrait thyroïdien. *Soc. Sc. Méd. Biol.* Montpellier (juillet 1948).
- GOLDZIEHER (M.-A.), REINER (N.-A.) et GOLDZIEHER (M.-W.). — Les troubles du métabolisme dans l'obésité. *Ann. J. Dig. Dis.* 12-12 (1945), 397-394.
- GOSSET (J.), LARGET (M.) et LAMARE (J.-F.). — Prévention et traitement de la maladie post-opératoire. 51 Congrès Français Chirurgie Paris 4-9 octobre 1948.
- GOUNELLE (A.). — Considérations sur l'étiologie des œdèmes de dénutrition par carence alimentaire après deux années d'observation. *Soc. Méd. Hôp.* Paris 1943. 25/27. 377.
- GRENIER (J.). — La diurèse activée au cours des ictères. *Presse Méd.* 57-69. 2 nov. 1949. 1022-1024.
- GUEST (G.-M.). — Organic phosphates of the blood. and. mineral metabolism in diabetic acidosis. *Am. J. Dis. Child.* 64-401 (1942).

H

- HAMBURGER (J.) et MATHE (M.). — Physiopathologie des états de déshydratation et d'hyperhydratation. IV Journée Pathol. comparée langue française Vittel 16-18 juin 1950.

- HAMBURGER (J.) et RYCKEWAERT (A.). — Nouveaux procédés d'exploration fonctionnelle du rein. 1 vol. *Flammarion édit.* Paris 1949.
- HARRISON (H. E.), DARROW (D. C.) et YANNET (H.). — La teneur totale en électrolytes de l'animal et ses rapports probables avec la répartition de l'eau dans l'organisme. *J. Biol. Chem.* 113.516 (1936).
- HENDERSON (E.), SENFGA (H.), ABD EL MESSIH (G.) et WEINBERG (M.) — Androgènes et fonction rénale. *Journ. of. Clin. Endocr.* 8.10 (oct. 1948), pp. 851-865.
- HENSCHEL (A.), MICKELSEN (D.), TAYLOR (H. L.) et KEISS (A.). — Masse du plasma et du liquide extracellulaire dans l'œdème de famine et la période de réalimentation. *Am. J. Physiol.* Baltimore. 150. I. 1^{er} juillet 1947. 170-180.
- HISLOP (G.). — Quelques aspects cliniques de l'équilibre de l'eau. *The Med. J. of. Australia.* 1.10 (5 mars 1949), pp. 313-316 (in *Sem. Hôp.* 87. 1949, p. 3657).

J

- JANET (R.) et MARTIN (E.). — Les troubles de l'équilibre minéral dans l'insuffisance surrénale. *Presse Méd.* (11 déc. 1937), page 1775.
- JOHANSON. — Le diagnostic d'œdème par injection intradermique d'une solution de chlorure de sodium. *Acta. Med. Scandin.* 130. 156 (1948).
- JOUE (A.) et VAGUE (J.). — Le problème hémodynamique de l'insuffisance cardiaque. *Arch. Mal. Cœur.* 35. 1942. 152.

— K —

- KALTREIDER, MENEELY, ALLEN et BALE. — Détermination des volumes des liquides extracellulaires du corps par le sodium radioactif. *J. of. Exper. Medic.* 1941.
- KERPEL-FRONIUS. — Relations entre les échanges d'eau et de sels et les pertes d'eau. *Zeitschr. f. Kinderheilk.* T. 57 f. 5 1937.
- KEUNDJIAN (Y.). — Contribution à l'étude du volume du sang circulant en clinique. Thèse Marseille 1941. N° 22.
- KLOTZ (H.-P.) et DEBRAY (J.). — Insuffisance rénale et implantation de testostérone. *Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris* 1949. 65-1. 2-20-24.
- KOBULNICZKI (E.) et MATSCH (E.). — Pathogénie des œdèmes hypophysaires par hyperdosage des hormones folliculaires. *Klinische Medizin.* Vienne 4-5 (1^{er} mars 1949), pp. 176-180.

- KOURILSKY (R.) et HINGLAIS (H.). — Mécanisme de la rétention d'eau dans l'obésité hypophysaire avec oligurie permanente. *Soc. Méd. Hôp.* Paris, 21 mai 1943.
- KOURILSKY (R.) et FOURNIER (E.). — Etude physiopathologique du diabète insipide. Forme polyurique. *Ann. Méd.* n° 6 1949, pp. 529-574.
- KOURILSKY (R.). — Le diabète insipide humain. *Ann. Méd.* 1947-3, page 298 (contient la bibliographie de tous les travaux antérieurs de l'auteur).
- KOURILSKY (R.). — Considérations sur le mécanisme régulateur de l'excrétion rénale du chlorure de sodium. *Soc. Méd. Hôp.* Paris 21 mai 1943, 219.
- KRISS (J. P.) et FUTCHER (P. H.). — Excrétion rénale et réabsorption tubulaire du sel dans le syndrome de CUSHING. *J. Clin. Endocrinol.* U.S.A. 1949-9 N° 1-13-23.
- KROHN (P. L.) et ZUCKERMAN (S.). — Water Metabolism in relation to menstrual cycle. *J. Physiol.* 88-368-1935.

— L —

- LABBE (M.) et VIOLE (P.-L.). — Le métabolisme de l'eau, 1 vol. *Masson et Cie*, éd. Paris 1926.
- LAMBRET (O.). — La maladie post-opératoire. *Masson et Cie*, édit. Paris 1943.
- LAMBRET (O.), DRIESSENS (J.) et CORNILLON. — Diminution considérable du taux de l'hormone du cortex surrénalien au cours du choc traumatique expérimental chez le chien. *C. R. Soc. Biol.* 1941. 135. 972.
- LAMBRET (P.-P.) et DEBRUN (J.). — Influence du glucoside de desoxycorticostérone sur la résorption rénale du glucose. *Acta Clinica Belgica*, 3.6 (nov. 1948), pp. 529-548.
- LAMY (M.), LAMOTTE (M.) et LAMOTTE-BARRILLON (S.). — La dénutrition, 1 vol. *G. Doin et Cie*, édit. 1948.
- LAMY (M.) et LAMOTTE-BARRILLON (S.). — Etats carentiels et métabolisme des protides. Les œdèmes de carence. *Sem. Hôp.* Paris 24-14-22 fév. 1948.
- LANGERON (L.), PAGET (M.) et LEDIEU (J.). — Glandes endocrines, métabolisme de l'eau et diurèse. Les œdèmes endocriniens. 1 vol. *Doin et Cie*, édit. Paris 1934.
- LANGERON (L.). — Polyurie chronique et œdèmes périodiques chez une cachectique sous-alimentée. Rôle probable de l'hypophyse. *Soc. Endocrin.* 23 mars 1944.
- LANGERON (M.), GIRARD (P.) et NOLF (V.). — Atrophie hypophysaire antérieure à forme œdémateuse. Cirrhose hépatique et néphrite chronique. *Soc. Endocr.* 28 juin 1943.

- LARGET (M.), LAMARE (J.-P.) et GRIGAUT. — Les variations post-opératoires de l'ascorbémie. *Sem. Hôp.* Paris 24-28 (10 avril 1948).
- LARGET (M.) et LAMARE (J.-P.). — La maladie des opérés. 1 vol. *Masson et Cie*, édit. Paris 1943.
- LARGET (M.) et LAMARE (J.-P.). — Insuffisance surrénale et maladie post-opératoire. *Presse Méd.* 10-11 29 janv. 1941, pages 116-117.
- LAROCHE (C.). — Les modifications lipidoprotidiques au cours des néphrites. Thèse Méd. Paris 1945.
- LAROCHE (G.), TREMOLIERES (J.), DERACHE (R.), LYON (L.) et OURY (M.). — Etude sur l'action de certains œstrogènes sur la dépense azotée et hydrochlorurée chez l'homme. *Soc. Endocrin.* 27 oct. 1949.
- LAROCHE (G.) et TREMOLIERES (J.). — Action sur le bilan azoté et sur les rétentions hydrochlorurées de trois hormones à noyaux phénanthréniques. *Soc. Endocrin.* 29 janvier 1948.
- LAROCHE (G.) et TREMOLIERES (J.). — Action œdématisante de certaines hormones et noyaux phénanthréniques au cours du syndrome de déséquilibre alimentaire. *Soc. Endocrin.* 28 mai 1942.
- LAROCHE (G.) et TREMOLIERES (J.). — Le syndrome œdémateux du déséquilibre alimentaire. Paris Méd. 11-14 août 1942.
- LAVIETES (P.-H.), BOURDILLON (J.) et KLINGHOFFER (K.-A.). — La quantité des liquides extracellulaires du corps. *J. Clin. Invest.* 15 261-1936.
- LEEVEY (C. M.), STRAZZA (J. A.) et JAFFIN (A. E.). — Les liquides dans l'insuffisance cardiaque. *J.A.M.A.* 131. 11.20. 14 (3 août 1946).
- LEHNHOFF et BINGER (M.). — Traitement de l'œdème d'origine rénale. *J.A.M.A.* 1943, 121, 1321, 1324.
- LENAHAN, SPITZ et DE FOREST — Evaluation de la spoliation sanguine au cours des interventions chirurgicales. *Arch. Of. Surg. Chicago*, 57-3 (sept. 1948) 435-439.
- LEQUIME (J.). — Modifications circulatoires chez l'homme après ingestion ou injection de liquide. 3^e Congrès Interaméricain Cardiology, Chicago (juin 1948).
- LEQUIME (J.). — Modifications du débit cardiaque dans l'hyperthyroïdie. *C. R. Soc. Biol.* 24, 862, 1937.
- LESNE (E.), LIEVRE (J.-A.) et BOQUIEN (Y.). — Accidents œdémateux provoqués par la prise nasale de poudre de lobe postérieur d'hypophyse chez un enfant atteint de diabète insipide par xanthomatose cranio-hypophysaire. *C. R. Soc. Biol.* 110. 887, 1932.

- LEVY-SOLAL (E.) et LAUDAT (M.). — Œdèmes de la gestation et système hypophysotubérien. *Presse Méd.* 30, 13 avril 1935, pp. 601-606.
- LIAN (C.), FACQUET (J.) et ALHOMME. — Les variations du volume du cœur dans le traitement hormonal de la maladie d'Addison. *Soc. Méd. Hôp. Paris* 3 juillet 1942.
- LICHTWITZ (A.). — Le chlorure de sodium et la régulation de la pression artérielle. *Sem. Hôp. Paris* 26A, N° 7 26.1.1950, 255-301.
- LOEPER (M.), COTTET (J.) et VARAY (A.). — Hydrémie et orthostatisme. *Arch. Mal. Cœur* 1943 N° 1, p. 1.
- LOEPER (M.) et VIGNALOU (J.). — Les œdèmes du myxoœdème. *Progrès Méd.* 11-12 1945, pp. 180-181.
- LOEPER (M.) et SIGUIER (F.). — Les œdèmes des hépatiques. *Paris Méd.* 14 nov. 1936, pp. 345-350.
- LOTSPEICH (W.). — Les effets de la surrénalectomie sur la réabsorption tubulaire de l'eau chez le rat. *Endocrinol.* Boston, 44, 4 avril 1949, pp. 314-317.
- LOUYOT (P.). — Le sel en biologie. 1 vol. *Masson et Cie*, édit. Paris 1946.

— M —

- MAC ARTHUR (P.). — Le volume du plasma dans la néphrite. *Arch. Dis. Child.* 21, 108 (déc. 1946), 234-240.
- MACH (E.), MACH (R. S.), DELLA SANTA (R.) et PLATTNER (H.). — Les troubles du métabolisme du potassium et leur importance en clinique. *PRAXIS* (Berne) 38, 17 (28 avril 1949), pp. 353-362.
- MACH (R.-S.) et MACH (E.). — Les hormones corticosurrénales. *Cahiers mensuels de médecine*, 2-3-46 1946. *C. R. Soc. Helvet. Sc. Nat.* 125-221 (1945).
- MAHAUX (J.). — Essais de physiopathologie thyrohypophysaire, 1 vol. *Masson et Cie*, Desser. 1947, 265 pages.
- MALLET (R.). — Nanisme avec oligodipsie (de R. DEBRE et J. MARIE). *Sem. Hôp. Paris* 24A, 46, 1948, p. 1483.
- MANDEL (J.), DARAGAN (B.), SCHEMMEL (A.) et DESPAX (S.). — Le coefficient lipocytique de MAYER et SCHAEFFER, sa valeur nosographique, pronostique et thérapeutique dans les obésités d'après 150 observations. *Presse Méd.* 57A, 69 (nov. 1949), pp. 1019-1022.
- MATHIEU DE FOSSEY (B.). — L'hypertension au cours de la maladie d'Addison. Thèse Méd. Paris 1948, 225 p. FOULON, éd.
- MAURIAC (P.) et SARIC (R.). — Les facteurs tissulaires de la rétention d'eau. Rapport au Congrès de la Diurèse, Vitte! mai 1939, pp. 211-221.

- MAURIAC (P.). — Le déséquilibre alimentaire et la pathogénie des œdèmes. *Paris Méd.*, 36-7 (21 fév. 1946) 69-71.
- MAY (E.). — La pression osmotique des protides chez les obèses. *Soc. Méd. Hôp.* Paris, 25 fév. 1949.
- MAY (E.), NETTER (A.) et THIRET (J.). — Les épanchements des séreuses au cours du myxoœdème. *Ann. d'Endocrino.* 4-137-1943.
- MAY (E.). — L'hormone antidiurétique et sa régulation nerveuse. *Sem. Hôp.* Paris 25A. N° 93 (déc. 1949), j. 3902.
- MAY (E.) et NETTER (A.). — La pression veineuse dans l'obésité féminine. *Soc. Méd. Hôp.* Paris, 3 juin 1949.
- MERRIL (A.-J.) et CARGILL (W. H.). — Epreuves d'effort et fonction rénale dans la défaillance cardiaque. *J. Of. Clin. Invest.* 27. 272. 1948.
- METZGER (H.), HERR (R.) et LEVY (J.). — A propos de l'hydrémie au cours des néphrites. *Presse Méd.* 66. 8 nov. 1947, 759-760.
- MEYER (P.). — La pression colloïdo-osmotique des liquides biologiques. Thèse Lyon 1939. N° 500, 218 p.
- MCKGTOFF (R.), ROSS (G.) et LEITER (L.). — Renal plasma flow and sodium reabsorption and excretion in congestive heart failure. *J. of. Clin. Invest.* 27-1 (janvier 1948), p. 1.
- MOLLISON (P. L.). — Observations sur les cas de famine de Belsen. *Brit Med. J.* 4435, 5 janvier 1946. 4/8.
- MONGES (J.). — Le syndrome ictéro-œdémateux bénin. *Revue du Foie.* 1945, 5 277-285.
- MONSAINGEON (A.). — Note sur certains aspects chirurgicaux de la thérapeutique de remplacement en liquides. *Sem. Hôp.* Paris 25-59 (10 août 1949), 3493-2505.
- MORSE, CASSELS et SCHLUTZ. — La masse des liquides interstitiels et du sang chez les enfants normaux. *Ann. J. of. Physiol.* Baltimore. 151. 2 déc. 1947, pp. 438-458.
- MUSSIG-FOURNIER (J.-C.) et RAWACK. — Crises passagères d'hydropisie dans le syndrome de SIMMONDS. *Soc. Endocrino.* 26 juin 1947.

N -

- NYLIN (G.). — Blood volume determination with radioactive phosphorus. *Brit. HEARTJ* VII n° 2, p. 81 (avril 1945).
- NYLIN (G.) et HEDLUND (S.). — Le poids des globules rouges dans l'insuffisance cardiaque, déterminé au moyen d'érythrocytes échantillonnés pendant et après la décompensation. *Ann. HEARTJ* 33-6 (juin 1947), p. 770.

— O —

- ODIER (J.) et MACH (R. S.). — Le volume du liquide extracellulaire chez les obèses. *Praxis* (Berne), 38, 22 sept. 1949, 834-839.
- ODIER (J.). — La mesure du volume du liquide extracellulaire chez l'homme au moyen de l'épreuve au sulfo-cyanure de sodium, 1 vol. *Benno Schwabe et Cie* édit. Bâle 1948.
- OPIE (E. L.). — Existence d'un système osmotique à l'intérieur du cytoplasme cellulaire. *J. of. Exper. Medic.* Baltimore, 87, 5 (mai 1948), pp. 425-444.

— P —

- PAGES (M.). — L'eau libre et l'eau liée dans la pathogénie des œdèmes. Thèse Méd. Montpellier 1946.
- PARHON. — Sur le syndrome hyperhydropexique. *Soc. Méd. Hôp.* Paris 49, 1933, pp. 768-770.
- PASTEUR VALLERY-RADOT, WOLFROM (R.), LAROCHE (C.) et TABONE (J.). — Les modifications lipidoprotidiques au cours des néphrites œdémateuses. *Presse Méd.* 1946, 54, 25, 361-362.
- PASTEUR VALLERY-RADOT, HAMBURGER (J.), MILLIEZ (P.), LAUDAT (M) et Mlle HOLTZER (A.). — Recherches sur le métabolisme du chlorure de sodium. *Ann. Méd.* 48-1-1947, 5-24.
- PLATTNER (H. C.) et MACH (R. S.). — Les troubles du métabolisme du potassium, du sodium et de l'eau, dans le coma diabétique. *Soc. Méd. Hôp.* Paris 21 avril 1950, pp. 567-575.
- PORGES (J.-F.). — Les syndromes de déshydratation. *Presse Therm. et Climat.* 86, 3-4 (mars-avril 1949, pp. 58-64.
- PORGES (J.-F.). — Les syndromes de déshydratation par déperdition de sel. *Jour. de Méd. et Chirurg. pratique* T. CXX mai 1949, pp. 112-121.

— R —

- RAMBERT (P.). — Les œdèmes insuliniques. *Paris Méd.* 30 mars 1945, 82-84.
- RAVAULT (P.), ROCHE (L.) et SCHOTT (B.). — Néphrose lipoïdique et néphropathies hydropigènes. *Journal Méd. Français* 32, 3 mars 1947, 59-69.
- RICHT (Ch.). — La mort par la soif. *Presse Méd.* 53, 13 sept. 1947, pp. 597-598.
- RIMBAUD (L.), PASSOUANT (P.), BENEZECH (C.) et PINEAU (A.). — Œdèmes néphrosiques irréductibles. Augmentation de l'eau liée. *Soc. Sc. Méd.* Montpellier 2 mai 1947.
- RIMBAUD (L.), PASSOUANT (P.), BENEZECH (C.) et PINEAU (A.). — Œdèmes néphrosiques réduits par le régime déchloruré. Augmentation de l'eau libre. *Soc. Sc. Méd.* Montpellier 2 mai 1947.

RIMBAUD (L.), SERRE (H.), PASSOUANT (P.), BENEZECH (C.) et PINEAU (A.). — Etude physiopathologique d'un cas de diabète insipide. *Montpellier Méd.* 91A, 33/34 I (janv.1fév. 1948), pp. 1-5.

— S —

SARRADON (P.). — Incidents et accidents possibles au cours des implantations de désoxycorticostérone dans la maladie d'Addison. *Sem. Hôp Paris*, 23, 7 août 1947, pp. 1849-1853.

SAWYER (W. H.) et SOLEZ (C.). — Néphrite avec pertes salines simulant une insuffisance corticale des glandes surrénales. *New England J. Méd.* Boston 240-5 (10 fév. 1949), 210-215.

SCHEMM (F. R.). — Aspects cliniques du principe de l'équilibre de l'eau dans les maladies du cœur et des reins. *Ann. of. Int. Méd.* 30-92-1949.

SEITZ (W.) et SENF (I.) — Examen de l'équilibre hydrique après administration de corticostérone dans l'épreuve de dilution de VOLHARDT. *Klinische Worenschrift* 1948, 26 31/32, pp. 497-499.

SERAFINO (X.). — Les méthodes d'investigation des déficits proli-
diques. *Presse Méd.* 1950, 58, 25, 22 avril 1950, pp. 437-438.

SERRE (H.). — Le rôle du foie dans le métabolisme de l'eau. *Gaz. des Hôpitaux III*, 47, juin 38, pp. 769-777 et 801-806.

SHAPIRO (B. G.). — Contrôle de la sécrétion urinaire par le lobe antérieur de l'hypophyse. *LANCET* 2, 1457, 1938.

SLOSSE (J.). — Faits aberrants dans quelques cas de maladie d'Addison. *Soc. Endocrino.* 20 nov. 1949.

SLYKE (VAN) K.K. et EVANS (B. I.). — Signification des chlorures urinaires. Détection et traitement de la déshydratation consécutive à la déplétion salée. *Ann. of. Surg.* Philadelphie 128, 3 sept. 1948, pp. 391-407.

SOLOFF (L. A.) et ZATUCHINI (J.). — Syndrome de déplétion en sel provoqué par un régime sans sel avec diurèse sodique. *J.A. M.A. Chicago* 139, 17 (23 avril 1949), pp. 1136-1139.

SOUPAULT (R.), CACHERA (R.) et Mlle WINIK. — Etude volumétrique du plasma et des liquides interstitiels chez les opérés. *C.R. Soc. Biol.* 1944. 1-2 43-45.

SOUPAULT (R.) et WINTREBERT (J.). — De l'importance du déséquilibre hydrique chez les opérés. *Presse Méd.* 2 (1944 22 janvier) pp. 19-20.

STAHL (J.), MERIAN (E.) et RIVEAUX (R.). — Gastroentérite aiguë avec spoliation hydrochlorurée et néphrite épithéliale. *Paris Méd.* 41, 6 nov. 1948, p. 471.

STAHL (J.) et STEPHAN. — Le syndrome hyperchlorémique. *Ann. de Méd.* 48, 1, 1947, pp. 52-61.

SWEENEY (J. S.). — Œdème menstruel, *J.A.M.A.*, 103, 234-1934.

— T —

- TARAIL et ELKINTON. — La carence en potassium et le rôle du rein dans sa formation. *J. Clin. Invest. U.S.A.*, 28, 1, 99-113.
- THOMPSON (W. O.). — The blood volume in myxœdema. *J. Clin. Inv.* 1926, 2 2, p. 477.
- THORRELL (B.). — Studies ont the formation of the cellular substances during blood cell production. *Acta Med. Scandin.* suppl. 200 (1947).
- TROISIER (J.), DUBOIS (J.-L.) et AVENARD (R.). — Action antipolyurique des hautes doses de folliculine dans le diabète insipide de l'homme. *Soc. Méd. Hôp. Paris* 48, 1451, 1932.
- TURIAF (J.), BLANCHON (P.) et ZIZINE (L.). — Asthme et troubles menstruels. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 11 mars 1949.
- TURIAF (J.), BLANCHON (P.), CARETTE et ZIZINE (L.). — La forme « pseudorénale » de l'obésité génito-endocrinienne de la femme. *Paris Méd.* 37 A, 46, 15 nov. 1947.

V —

- VAGUE (J.). — Obésité et hydropexie. *Sem. Hôp. Paris.* 24A. 37, 14 mai 1948.
- VARANGOT (J.). — Choc traumatique et hormone corticosurrénale. *Presse Méd.* 10-11, 31 janv. 1940, p. 103.
- VARAY (A.). — Etude pathogénique des œdèmes hépatiques. Thèse Paris 1937.
- VERNEY (E. B.). — Absorption and. Excretion of. Water .The Anti-diuretic hormone. *LANCET* 2, 739, 1946.
- VIGNES (H.). — Œdème menstruel. *Presse Méd.* 1943. 51, pages 570-571.
- VILLARET (M.), JUSTIN-BESANÇON, CACHERA (R.) et FAUVERT (R.). — Le rôle circulatoire du foie. Etude de la vasomotricité hépatique. *Paris Méd.* 25, 455, 1935.

— W —

- WALLET (M.). — L'hyperfolliculinie, 1 vol. *Masson et Cie* Paris 1946.
- WALTERS (J. H.), ROSSITER (R. J.) et LEHMANN (H.). — Modifications du volume du sang dans la déficience en protéine. *LANCET* 6442 (15 fév. 1947), pp. 244-249.
- WARREN (J.) et STEAD (E. J.). — La dynamique des liquides dans la défaillance congestive chronique du cœur. *Arch. Int. Méd.* 1944, 73, 138-147.
- WESSON (L. G.), ANSLOW (W. P.) et SMITH (H. W.). — L'excrétion des électrolytes forts. *Bull. Acad. Méd. New-York* 24. 9 (sept. 48), pp. 580-607.,

- WHEELER (E. O.), BRIDGES (W.) et WHITE (P. D.). — Le régime hypochloruré dans l'insuffisance cardiaque. *J.A.M.A.* 133-16, 1 (4 janv. 1947).
- WILKINSON. — Ecrétion de chlorures et de sodium après une opération. *LANCET*. 256, 6555 (16 avril 1949), pp. 640-644.
- WINTREBERT (J.). — Mouvements post-opératoires de l'eau. Thèse Médecine Paris 1943.
-

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	9
------------------------	---

LIVRE I. — ETUDE PHYSIOLOGIQUE.

I. — Répartition générale de l'eau	15
II. — Apports d'eau	19
III. — Cycle de l'eau mobile dans l'organisme.	22
IV. — Méthodes d'estimation volumétrique des des liquides organiques	35
V. — L'eau fixée dans l'organisme	45

LIVRE II. — LES MIGRATIONS AQUEUSES A L'ETAT PATHOLOGIQUE.

I. — <i>Etats de déshydratation</i>	59
Syndromes résultant d'un manque d'apport liquidien	60
Syndromes résultant d'un excès de déperdi- tion aqueuse	65
Syndromes résultant d'un trouble complexe.	79

II. — <i>Etats d'hyperhydratation</i>	89
A) Physiopathologie générale des œdèmes	91
B) Etats d'insuffisance cardiaque	97
C) Néphropathies hydropigènes	111
D) Troubles du fonctionnement hépatique	121
E) Œdèmes de carence	129
III. — <i>Maladies endocriniennes</i>	133
Surrénales	135
Post-hypophyse	153
Thyroïde	163
Glandes génitales	185
Pancréas	201
IV. — <i>Etats pathologiques divers</i>	205
Obésités	207
Etats post-opératoires	223
Maladies infectieuses	237
Anémies	239
LIVRE III. — SYNTHÈSE PHYSIOPATHOLOGIQUE	249
I. — Syndromes où dominant les troubles dans les apports d'eau	253
II. — Syndromes où dominant les troubles dans l'élimination de l'eau	257
III. — Syndromes où dominant les troubles de répartition de l'eau	265
A) Modifications dominantes des complexes hydroprotidiques	265
B) Modifications dominantes des échanges hydrochlorurés	274
C) Modifications dominantes des complexes hydrolipidiques	278
IV. — Syndromes complexes	279
<i>Références bibliographiques</i>	289

S E R M E N T

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la Thèse ayant pour titre:

*Les migrations aqueuses
dans l'organisme humain.*

par ANDRÉ LEVY.

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 8 novembre 1950.

Le Professeur,
GIRAUD.

Vu:

Montpellier, le 8 novembre 1950.

Le Doyen,
GIRAUD.

Vu et permis d'imprimer:
Montpellier, le 9 novembre 1950.

Le Recteur,
GUILLON.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

